GENICA
magazine



РЕПРОДУКЦИЯ

Мост между поколения, гени и истории

Брой 2 | октомври – декември 2025 г.
Разпространява се безплатно

GENICA magazine

Съдържание

1 **Репродукция - най-старият проект на живота** 4
Емилия Николова, дб; Силвия Андонова, дб

2 **Невидимите причинители на безплодие и повтарящи се аборти** 8
Емилия Николова, дб; Кремена Месечкова, дб

3 **Кариотипиране при двойки с репродуктивни неуспехи** 11
Михаела Младенова, дб

4 **Вродена тромбофилия и репродуктивни проблеми в семейството** 17
Иглика Йорданова, дб; Ангелина Йосифова, магистър

5 **Синдромът на поликистозните яйчници – какво трябва да знаем и как да продължим напред** 22
интервю с доц. д-р Ралица Робева, дм

6 **Преждевременна яйчникова недостатъчност – защо все повече млади жени се сблъскват с тази диагноза?** 25
интервю с д-р Палабуюк

7 **Роля на микробиома за репродуктивен успех** 27
Емилия Николова, дб; Кремена Месечкова, дб

8 **Предизвикателства пред успешната in vitro процедура** 30
Таня Милачич, дб; доц. д-р Мария Юнакова, дмн; Мила Слепцова, докторант; Зорница Павлова, дб; Славена Атемин, дб

9 **Да върнем надеждата – модерната репродуктивна медицина с човешко лице** 33
интервю с доц. д-р Петя Андреева

10 **Взаимодействието KIR и KIR лиганди - ключ към успешната бременност** 37
Анастасия Орманджиева, дб

GENICA magazine

11 **От кариотип до предимплантационен скрининг – генетични изследвания за успешна бременност** 41
интервю с Д-р Мефтуне Шефкетова

12 **Персонализиран молекулярен подход за оптимизиране на женския фертилитет – ERA®, EMMA и ALICE (EndomeTRIO)** 43
Мария Глушкова, дб; Натали Вълчева, бакалавър

13 **Какво ни разкрива изследването на оплодителната способност при мъжа?** 47
Весела Николова, дб

14 **Витамини, генетични варианти и бременност** 51
Гл. ас. Таня Кадийска, дб
ръководител сектор „Нутригенетика“

15 **Репродукция и планиране на семейство при наследствен колоректален карцином** 54
Емилия Николова, дб

Скъпи читатели,

*Темата на този брой е **репродукцията** – онази деликатна граница между науката и живота, между знанието и мечтата да създадеш **ново начало**. Репродукцията е много повече от биологичен процес – тя е вечната история за оцеляването, безсмъртието и за надеждата.*
***Генетичните** изследвания днес ни дават възможност не просто да диагностицираме, а да **предвидим, планираме и защитим бъдещето на семейството**. А репродуктивните предизвикателства се преодоляват чрез индивидуален подход, знание и грижа за всеки човек.*

Заповядайте с нас, за да откриете анализи, добри практики и примери за това как молекулярната диагностика се превръща в неотменна част по пътя към родителството.

*За първи път ви представяме и новата рубрика – **„Истории, които вдъхновяват“**, където пациентите споделят своя личен опит – от диагнозата до решението за създаване на потомство. Защото зад всяка медицинска история стоят човешки мечти и надежди.*

Емилия Николова, дб

Главен редактор на списание „Genica Magazine“

Уважаеми читатели,

Представяме Ви **втория брой** на нашето научно-популярно списание **"Genica Magazine"**, посветен на темата за **репродуктивното здраве**.

Световната здравна организация дефинира **безплодието (инфертилитет)** като невъзможност за зачеване в период от 12 или повече месеца, въпреки редовен полов живот без използването на контрацепция. В световен мащаб, безплодието засяга 10-15% от двойките в **репродуктивна възраст** (между 60 и 80 милиона човека годишно).

Диагнозата и лечението на репродуктивните неуспехи са комплексни и изискват **цялостен подход при двамата партньори**. Процесът на установяване на причините задължително включва оценка на функцията на яйчниците, репродуктивни параметри при мъжа, анатомични, генетични, хормонални и имунологични фактори. Към момента съществуват три терапевтични стратегии: лекарствено лечение, хирургична намеса и **асистирана репродукция**.

В настоящия брой ще Ви разкажем за ключовата роля на **кариограмите** при партньорите, **спермалния анализ, генетичните и имунологичните изследвания** при репродуктивните проблеми. Ще Ви представим най-съвременните методи за диагностика, включително молекулярни тестове за **имплантационен прозорец**. В броя са засегнати и темите за фертилитета, поликистозата на яйчниците и инфекциите преди и по време на бременност.

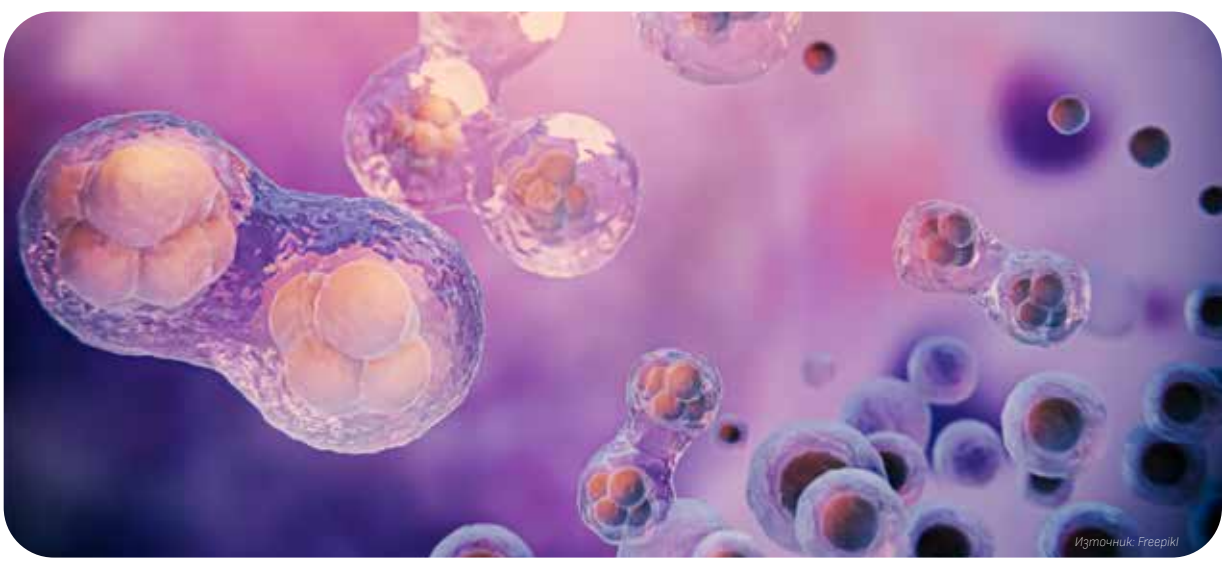
Поканили сме водещи специалисти, които ще ни разкажат за съвременните методи за преодоляване и лечение на репродуктивни неуспехи.

Ние от „Genica Magazine" вярваме, че познанието е двигател на напредъка, а науката е нашият компас в прехода към по-добро бъдеще.

Благодарим Ви, че вървите с нас.

Приятно четене!

От редакцията

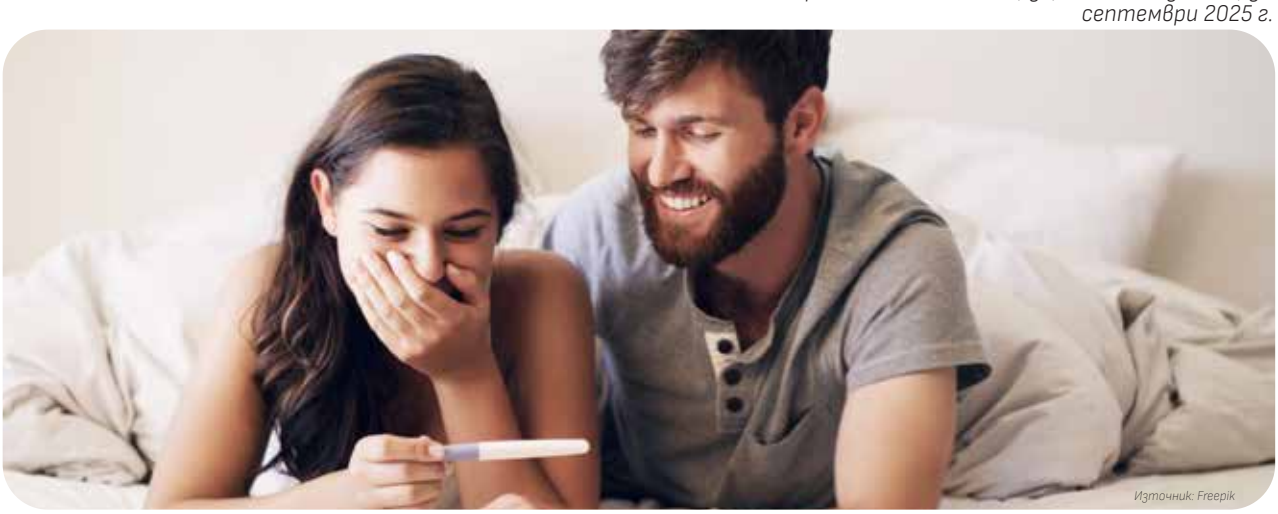


Източник: Freepik

Репродукция – най-старият проект на живота

Нека поговорим...

Автори: Емилия Николова, дб; Силвия Андонова, дб
септември 2025 г.



Източник: Freepik

Размножаването. Освен биологичен процес за продължаване на рода това е и един от най-интересните, емоционални и дори противоречиви аспекти на човешкото съществуване. От праисторическите фигурки на Венера до най-модерните лаборатории за ***in vitro*** оплождане, хората са празнували, изучавали и експериментирали с процеса, при който животът намира начин да създаде... нов живот. Този процес е едновременно дълбоко личен и универсално важен за всички живи същества – от дървета и подводните обитатели до хората, населяващи пустините и мегаполисите, изследващи космоса или живеещи във виртуална реалност. Затова нека се впуснем в едно пътешествие към началото на живота – през клетките, историята, технологиите и дори Холивуд, за да разберем повече за размножаването и за това как науката се е намесила, за да помогне, когато природата се нуждае от подкрепа.

„Всяко дете започва света отначало.“
— Хенри Дейвид Торо,
американски философ и писател,
автор на Уолдън.

Биологичните основи

В основата си размножаването при човека е създаване на нов живот чрез сливане на половите клетки (гамети) – сперматозоиди при мъжете и яйцеклетки при жените. Всяка гамета носи половината от информацията, необходима за новия живот или 23 хромозоми. Когато се слеят в едно, вече е налична цялата необходима информация за създаването на новия организъм.

Органите зад магията – тестисите произвеждат сперматозоиди, яйчниците произвеждат яйцеклетки и заедно правят живота възможен.

При мъжете сперматогенезата в тестисите произвежда милиони сперматозоиди дневно. При жените овогенезата се извършва в яйчниците, но яйцеклетките са ценни, защото само около 400 до 500 от тях узряват през целия живот на жената.

Знаете ли че:
Здравият мъж произвежда около 1500 сперматозоида в секунда.

Всеки месец, с прецизността на космически часовник, хормоните на женския организъм координират подготовката обикновено на една яйцеклетка за потенциална бременност. Хормони като FSH и LH координират зреенето и освобождаването на яйцеклетката, докато естрогенът и прогестеронът подготвят матката за приемането, имплантирането и изхранването на бъдещото бебе.

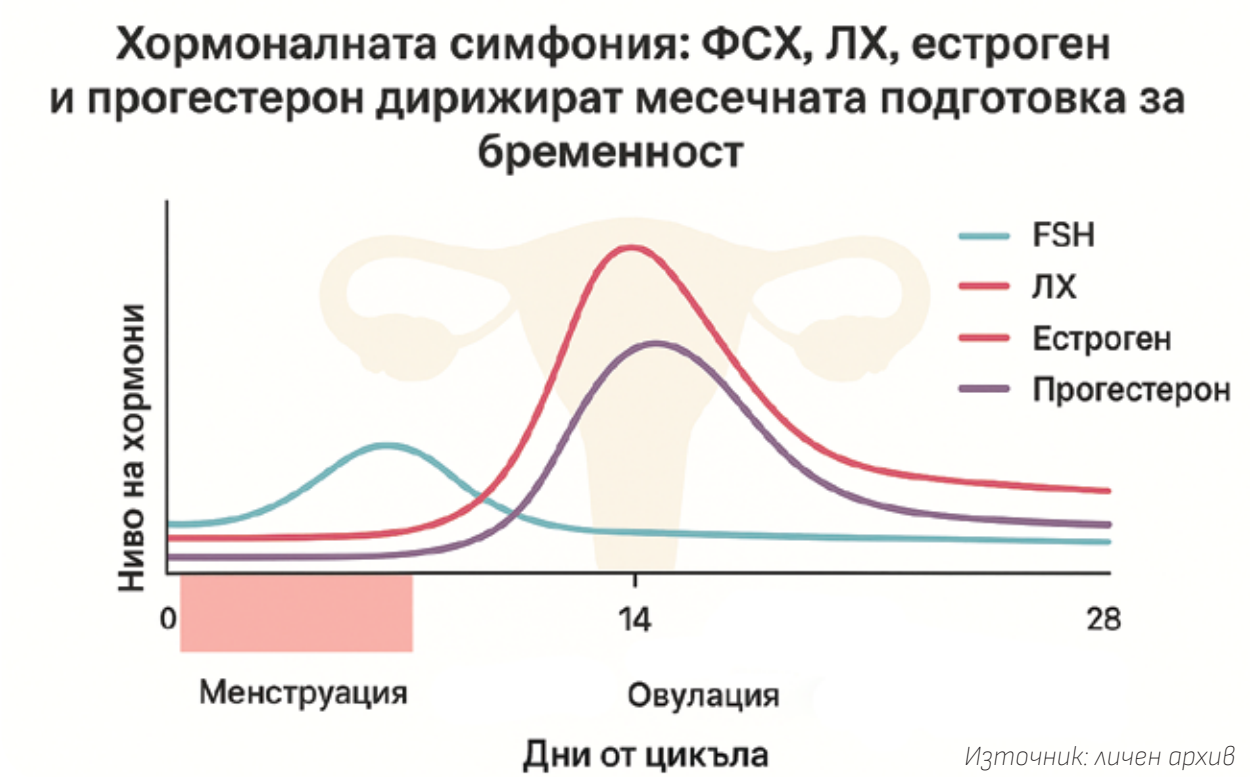
Тези фази показват едновременна синхронизация на събитията както в яйчниците, така и в матката.
Ако не се случи оплождане, повърхностният слой на лигавицата на матката се отделя (по време на менструацията) и всичко започва отначало. Така менструалният цикъл подготвя женското тяло всеки месец още от навършване на 11–13 год. възраст, което бележи началото на пубертета при момичето и приключва на възраст около 48–50 години, с менопаузата.

Оплождането – първата среща по пътя към живота

Само един сперматозоид от милиони печели епичната надпревара за сливане с яйцеклетката. Оплодената яйцеклетка, наречена вече зигота, навлиза в първия етап от развитието на живота и само девет месеца по-късно тя ще се превърне в напълно развит плод, с тегло около 3 кг.

„От сливането на сперматозоида с яйцеклетката до имплантирането – първата седмица от човешкия живот."

След формирането си зиготата се придвижва през фалопиевите тръби, дели се многократно, образувайки т.нар. бластоцист, който ще се имплантира в маточната лигавица. Успешната имплантация бележи началото на бременността. Клетъчното делене продължава и се образува ембрионът. Развитието му продължава, като започват да се формират различни тъкани и органи – опашка, зачатъци на крака и ръце и така до превръщането му в плод, около деветата седмица след оплождането.
Началната фаза е жизненоважна и нарушаването на клетъчните и генетичните механизми, отговорни за правилното ембрионално развитие, може да доведе до неуспешно оплождане или имплантация, отхвърляне на ембриона или аборт.



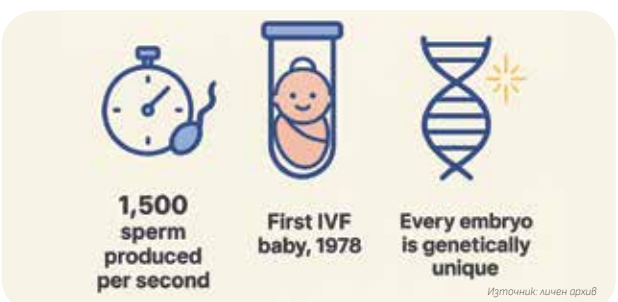
Източник: личен архив

Хормоналната симфония – FSH и LH, секретирани от хипофизата, заедно с естроген и прогестерон (яйчниковите хормони) координират ежемесечната подготовка за бременност.

Интересен факт: Ако сперматозоидите бяха маратонци с човешки размери, пътуването до яйцеклетката би било като бягане от София до Пловдив или Бургас, докато се избягват киселини, слуз и задънени улици.

Генетиката или кодът зад кулисите

Размножаването не е само създаване на бебета. Всъщност е създаване на уникални индивиди, тъй като всяка зигота носи уникална комбинация от гените на двамата родители. По време на формирането на половите клетки, генетичната рекомбинация гарантира, че братята и сестрите никога няма да са напълно еднакви. Това генетично разнообразие е в основата на адаптацията, еволюцията и оцеляването на вида. Това е и причината да имате носа на баба си, но чувството за хумор на баща си.



Източник: личен архив

„Половин от мама, половин от тате: всяка зигота е уникален генетичен микс.“

Но понякога стават и грешки. Излишни или липсващи хромозоми, или сгрешени букви (мутации) в кода на дадени гени могат да причинят наследствени заболявания, спонтанен аборт или безплодие.

Най-общо, генетичните нарушения могат да бъдат:

• Хромозомни аберации – промени в броя или структурата на хромозомите (напр. синдром на Даун – с 1 допълнителна хромозома 21).

• Моногенни заболявания, причинени от мутация в един ген, унаследявани по доминантен, рецесивен или Х-свързан начин.

Днес, благодарение на генетичния скрининг и усъвършенстваните генетични изследвания, включително пренаталната диагностика и предимплантационната генетична диагностика (PGD), специалистите могат да откриват такива проблеми на ранен етап, което помага както при естественото, така и при асистираното оплождане.

Генетичните изследвания и консултации целят да определят засегнатите гени и роднини, да изчислят потенциалните рискове, и да подпомогнат информирания избор при семейно планиране и бременност. Рискът от унаследяване се изчислява спрямо вида на заболяването и семейната история.

Генетичен скрининг



Генетичният скрининг включва тестване на хора или групи от хора за наличието на определена генетична аномалия.

В помощ на природата за сбъдване на една мечта или асистирани репродуктивни технологии (АРТ)

За някои двойки естественото зачеване се оказва не толкова лесно и пътят към родителството може да отнеме години. Тогава на помощ идват асистираните репродуктивни технологии (АРТ).

Най-известната техника е ***in vitro* оплождането (IVF)**. Самата дума „in vitro“ означава „в стъкло“, т.е. в петриева паничка или в паничка за клетъчна култура. Яйцеклетките и сперматозоидите се срещат в лабораторни условия точно в такива съдове и по-късно ембрионите се прехвърлят и връщат в матката.

Ако качеството на сперматозоидите е засегнато, може да се прибегне до **интрацитоплазмена инжекция на сперматозоиди (ICSI)** – при която един сперматозоид се инжектира

директно в яйцеклетката, за подпомагане на оплождането.

ART може да се комбинират с генетични тестове, включително и **PGD**, за да се намали рискът от генетични аномалии, да се предотврати предаването на наследствени заболявания и да се увеличи шансът за успешна бременност.



Бъдещето на репродукцията – научната фантастика среща реалността

Репродуктивната медицина напредва с бясна скорост, като някои иновации звучат като излезли направо от научната фантастика:

• Едно от големите постижения е **митохондриалната заместваща терапия (MRT)** или раждането на т.нар. **„бебета с трима родители".** За да предотвратят митохондриални заболявания, лекарите използват клетки от трети донор с нормална митохондриална ДНК.

• Друго направление е **неинвазивното тестване на ембриони**, при което се редуцира нуждата от биопсия и селекцията на ембриони става по-прецизна. Така се получава генетична информация по безопасен начин.

• Все още в експериментална фаза, ***in vitro* гаметогенезата (IVG)** има потенциал да позволи **създаването на сперматозоиди и яйцеклетки от стволови клетки**, което би дало нова надежда за хора, които не могат да произвеждат гамети по естествен път.

• Напредват и възможностите за **криоконсервация** на яйцеклетки, сперматозоиди и ембриони с по-висока степен на оцеляване при бъдещи интервенции.

• И не на последно място е приложението на **изкуствения интелект (AI) за анализ на изображения и селекция на най-добрите сперматозоиди и ембриони за успешно оплождане и бременност.**

От избора на ембриони с изкуствен интелект, през бебетата с трима родители до гамети от стволови клетки, иновациите в репродуктивната медицина обещават нова надежда за хиляди семейства.

През обектива на историята, изкуството и културата

Хората винаги са били очаровани и увлечени по плодовитостта и възпроизводството. Древните фигурки с преувеличени женски форми, датиращи отпреди 25 000 г. и египетските стенописи, изобразяващи бременността и раждането като свещени събития, показват актуалността на темата от зараждането на човечеството. През годините пиесите на Шекспир за наследници, наследство и родословие, насочват вниманието към плодовитостта като ключ за оцеляване на династията. Филмът „Гатака" поставя въпроси за репродуктивната етика и бъдещето на генното инженерство. Дори в реалния живот Холивудски знаменитости като Никол Кидман и Кортни Кокс споделят своите преживявания с ***in vitro*** оплождането, помагайки за преодоляването на табутата, свързани с трудностите и пътя към родителството.

И може би това е истинската магия – съчетанието от наука и история, биология и култура, което поддържа човечеството не само живо, но и безкрайно любознателно. Защото независимо дали е изваяно в камък преди 250 века или подпомагано от иновациите в репродуктивните технологии, желанието да се създаде нов живот е една от най-важните движещи сили, които познаваме.

Източници:
1. Cleveland Clinic, Fertility Medical Center

Невидимите причинители на безплодие и повтарящи се аборти

Автори: Емилия Николова, дб; Кремена Месечкова, дб
септември, 2025 г.

Представете си трета или четвърта последователна загуба на бременност и огромната психологическа тежест, която понасят много двойки по света. В последните десетилетия безплодието се превърна в глобален здравен проблем и според **Световната здравна организация (СЗО) приблизително 1 от 6 двойки** среща затруднения при зачеването [1]. Според данни от 2024 г. на *Nature Reviews Endocrinology*, между **10 и 15% от всички бременности завършват със спонтанен аборт, като при близо половината от тях причината остава неизяснена** [2]. Тези статистики разкриват не само медицинското, но и социалното измерение на проблема – всяка двойка се изправя пред емоционално натоварване, несигурност и често финансови трудности поради години търсене на отговори.



Честота и етиология на повтарящите се аборти

Около 3% от двойките се сблъскват с два аборта, а при около 1% се наблюдават три поредни загуби на бременност. От друга страна, около 15–20 % от всички клинично установени бременности приключват с аборт, като процентът на недиагностицираните, но загубени, бременности е още по-висок. Предполага се, че около една трета от зачеванията приключват преди забавянето на менструация и често - без да бъдат идентифицирани.

Какви са причините зад повтарящите се аборти?

Основните фактори за повтарящи се аборти включват:

1. Генетични и хромозомни нарушения - приблизително 50% от ранните спонтанни аборти са свързани с хромозомни аномалии при ембриона. Този риск се повишава с повишаване на майчината и бащината възраст. Възрастта на майката над 35 г. е свързана с понижено качество на яйцеклетките и оттам с по-висока честота на хромозомни изменения. Счита се, че мъжкият фактор е причина за около 50% от случаите на безплодие, като повишената **сперматозоидна ДНК фрагментация** е свързана с понижени възможности за зачеване и по-високи нива на аборти.

*Повече по темата – в статиите **„Кариотипиране при двойки с репродуктивни неуспехи“** и **“Какво ни разкрива изследването на оплодителната способност при мъжа”** на настоящия брой*

Генетичните аномалии обясняват близо половината от абортите, но голям процент от останалите случаи остават “медицинска мистерия”.

2. Ендокринни и хормонални нарушения – наличието на заболявания като тиреоидит на Хашимото, диабет, синдром на поликистозните яйчници, високи нива на пролактин и др. могат да повлияят нормалното протичане на ранните фази на бременността.

3. Тромбофилии и нарушения на кръвосъсирването – състояния като антифосфолипиден синдром и вродена тромбофилия се свързват с повишен риск от аборт.

4. Имунологични фактори - автоимунни състояния като антифосфолипидния синдром (APS) се срещат при до 15 % от жени с повтарящи се аборти, а **анти-тиреоидни антитела** значително се асоциират с повтарящи се аборти [3]. Връзката между дисбаланса на

имунните клетки (напр. NK клетки) и повтарящите се аборти е обект на активни проучвания, като механизмите все още не са напълно изяснени. Предполага се, че част от необяснимите случаи се свързват с имунна дисрегулация и нарушение в имунната толерантност между майка и ембрион.

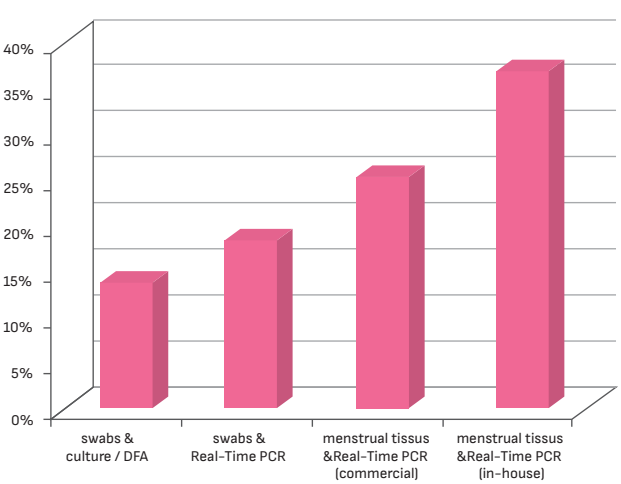
5. Анатомични нарушения - наличието на анатомични нарушения като напр. маточни деформации, се установяват при около 8% от случаите на безплодие и при около 13% от случаите на аборт.

6. Инфекциозни фактори и хроничен възпалителен процес – установено е, че наличието на бактериална вагиноза, инфекции с *Mycoplasma, Ureaplasma*, CMV (цитомегаловирус) и други патогени са асоциирани с инфертилност и риск от аборт. Все повече данни подсказват, че хронични, често безсимптомни инфекции могат да бъдат „невидимата бариера" към успешната бременност. Инфекции с ***Chlamydia trachomatis, Mycoplasma spp., Ureaplasma spp.***, както и вируси от семейството на херпесите, могат да причинят значителни увреждания на репродуктивната система. Тези патогени могат да достигнат и увредят ендометриума, сперматозоидите или процеса на имплантация, без да се проявят клинични симптоми. Например, хроничният ендометрит, често предизвикан от скрити инфекции, се открива при около 10–27% от жени с повтарящи се спонтанни аборти. Освен това, бактериалната вагиноза (често придружена от инфекция с *Mycoplasma* или *Ureaplasma*) увеличава риска от преждевременно раждане и късен аборт. Инфекцията с *Chlamydia trachomatis* е особено опасна, тъй като често протича безсимптомно (при около 80 % от жените) и може да причини безплодие чрез запушване или увреждане на тръбите. Присъствието на вируси като цитомегаловирус (CMV), херпес симплекс вирус (HSV), Епщайн Бар вирус (EBV) и др. също се свързва с понижена фертилност [4]. Често такива инфекции се подценяват поради ограничения на конвенционалните тестове.

7. Начин на живот – последните десетилетия все повече данни подкрепят необходимостта от поддържане на здравословен начин на живот и контрол на стреса. Показатели като висок BMI (индекс на телесната маса), наличието на нездравословни навици (тютюнопушене, консумация на алкохол или големи количества кофеин) и липсата на психо-емоционален контрол се свързват с повишен риск от репродуктивни несполуки. Затова индивидуалната грижа за засегнатите семейства, които преминават през несигурността и емоционалния стрес, е също от съществена важност.

Защо традиционната диагностика може да не е достатъчна?

Много от стандартните тестове (например от вагинален секрет за микробиология или кръвни изследвания за антитела) не покриват или не дават информация за мястото, където може да се крие причината — ендометриума или сперматозоидите. **Хроничният ендометрит** (възпаление на маточната лигавица) **често остава „скрит", поради по-трудната достъпност и невъзможността за проба-вземане**. Класическите методи за откриване на инфекции – с вагинален и цервикален секрет, невинаги "улавят" микроорганизмите в дълбочина, особено когато те се намират в горния генитален тракт. Така при много двойки може да не се достигне до откриване на ясна причина за репродуктивните им проблеми, а лечението често се оказва неефективно.



Сравнение между чувствителността и ефективността на детекция на полово-предавани инфекции между различни методи и материали. Комбинацията между real-time PCR и проба за изследване от менструална тъкан показва най-добри резултати.

Нова надежда – Fertility Test®

Fertility Test е иновативен диагностичен подход, разработен да открива именно онези „скрити" инфекции, които убягват на стандартните методи. Този неинвазивен тест оценява репродуктивни инфекции с вирусна и бактериална етиология — фактори, които често водят до безплодие. Той може да се интегрира в рутинния гинекологичен скрининг за диагностика на полово предавани инфекции, при двойки с неясен стерилитет или повтарящи се аборти, както и преди инвазивни процедури като салпингография или биопсия, и скрининг на донорски сперматозоиди. Този тест е и ценен допълнителен инструмент за мониторинг по време на терапия.

Индикации за прилагане на Fertility Test®:

- При двойки с неизяснен стерилитет
- При двойки с повтарящи се спонтанни аборти
- Преди инвазивни процедури или асистирана репродукция
- В превантивната медицина като част от рутинен гинекологичен и андрологичен скрининг - за диагностика на полово предавани инфекции и донорски сперматозоиди
- Диагностика и лечение на олигоспермия, астенозооспермия или тератоспермия
- За мониторинг по време на терапия



Предимствата на Fertility Test® включват:

- Покрива широк спектър от вируси (HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8) и бактерии (*Chlamydia spp., Ureaplasma spp., Mycoplasma spp., Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis* и др.), свързани с безплодие и аборти.
- Висока чувствителност (>95%) и специфичност (>99%).
- Неинвазивен метод, без нужда от биопсия или болезнени процедури.

Какви проби са необходими ?

При жените – проба от менструална кръв, която дава информация за функционалния слой на ендометриума и зоната, където ще се имплантира бъдещият ембрион.

При мъжете – еякулат, позволяващ откриване на инфекции, които могат да компрометират сперматозоидите и да предизвикат ранни аборти.

Спермалният фактор може да индуцира ранни и повтарящи се спонтанни аборти

Описаните характеристики на Fertility теста го правят особено ефективен при необяснени случаи на стерилитет или повтарящи се загуби. Използването на иновативни диагностични методи дава надежда и отговори на много семейства, които години наред носят не само физическия, но и психологическия товар от преживяването на спонтанен аборт. Науката ни показва, че безплодието и повтарящите се аборти не са „съдба", а **сложна мозайка** от фактори — генетични, имунологични и инфекциозни. Докато генетичните и имунологичните причини често изискват по-специализирана диагностика и терапии, инфекциите могат да бъдат бързо и успешно лекувани — стига да са открити навреме.

Fertility Test® предлага именно тази възможност — да „освети" скритите инфекции и да даде шанс на повече двойки да постигнат мечтата за дете, било чрез естествено зачеване или чрез подпомогната репродукция.

Източници:
1. https://www.who.int/health-topics/infertility/
2. Zhou X, Lai F, Chen W, et al. (2024) The landscape of recurrent spontaneous abortion registered on clinical trials.gov. Front. Endocrinol. 15:1460968.
3. Vomstein, K., Feil, K., Strobel, L, et al. (2021). Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. Journal of Clinical Medicine, 10(4), 869.
4. Sameni, F., Zadehmodarres, S., Dabiri, H et al. (2022). Evaluation of Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium and Neisseria gonorrhoeae in infertile women compared to pregnant women. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, 42(6), 2151–2155.

Кариотипиране при двойки с репродуктивни неуспехи

Автор: Михаела Младенова, дб
юли 2025 г.

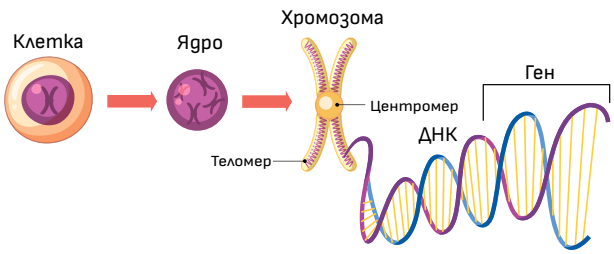
Как са открити хромозомите?



Историята на хромозомния анализ е изключително интересна и свързана с развитието на микроскопията и генетиката като наука. Хромозомният анализ датира още от далечната 1842 г. Любопитното в случая е, че хромозомите са били открити "по случайност". Първоначално швейцарският ботаник Карл Негели и немският биолог Валтер Флеминг не са знаели какво точно наблюдават. Те просто описват структури, които се появяват и изчезват по време на делене на клетката. Едва по-късно през 1902 г. Уолтър Сътън, американски генетик и биолог, и немският биолог Теодор Бовери, независимо един от друг предполагат, че хромозомите са носители на наследствената информация. Това е основата на хромозомната теория на наследствеността. Дълго време се е смятало, че човек има 48 хромозоми. Едва когато през 1956 г. шведските учени Джо Хин Тьо и Алберт Леван подобряват техниката на клетъчно култивиране и оцветяване, доказват, че човек има 46 хромозоми - 22 двойки автозоми и две полови хромозоми - XX при жените и XY при мъжете.

Терминът "хромозома" буквално означава "цветно тяло", и идва от гръцките думи **chroma** (цвят) и **soma** (тяло), тъй като хромозомите лесно се оцветяват с анилинови бои и са видими под светлинен микроскоп.

Структура на клетките и хромозомите



Първата открита хромозомна болест е синдромът на Даун през 1959 г. от френския генетик Жером Лежен, който показва, че синдромът се дължи на допълнителна 21 хромозома, с което се бележи началото на **клиничната цитогенетика**.

От началото на 19 век (първите наблюдения върху хромозомите) до днес, изследването им е важен диагностичен белег за редица генетични заболявания и репродуктивни проблеми.

В световен мащаб милиони двойки във фертилна възраст са изправени пред предизвикателства, свързани с репродукцията. Репродуктивните нарушения са свързани основно с инфертилитет (невъзможност за настъпване на бременност) и повтарящи се спонтанни аборти. Освен това, нарушенията в репродуктивното здраве могат да повишат риска от раждане на деца с вродени аномалии или генетични заболявания. На базата на различни проучвания се установява, че инфертилитетът засяга между 8-18% от двойките в репродуктивна възраст, като участието на двамата партньори показва относително равен дял. Клинични данни за двойки с регистрирани спонтанно прекъснати бременности, показват, че загубата на бременност (аборт) е с честота 15-20% от регистрираните бременности. Повечето от тях се случват в ранна гестационна седмица (55-70%). **Приблизително 50% от разпознатите ранни аборти се асоциират с цитогенетични (хромозомни) промени.** Изследването на кариотипа при двамата партньори в двойката е част от оценката, която се прави в случаи на репродуктивни проблеми.

Какво представлява хромозомният анализ (Кариотипиране)?

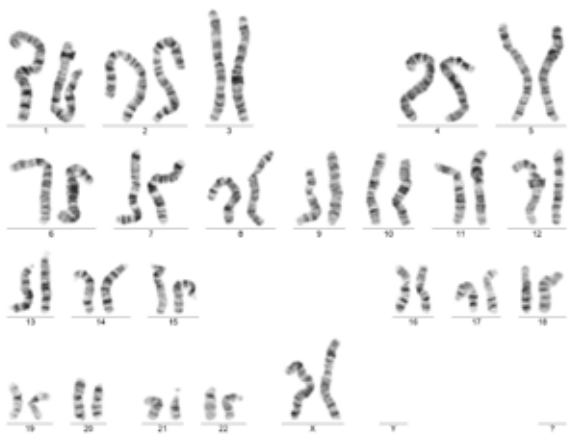
Кариотипирането е верифициран от класическата цитогенетика метод, който се използва повече от 50 години и остава "златен стандарт" за диагностика на хромозомни аномалии. Представлява микроскопски метод, чрез който се анализира генетичният материал на хромозомно ниво, като се следи дали има отклонения в броя и/или структурата на хромозомите. Анализът се извършва на ниво метафаза, тъй като само в тази фаза на клетъчното делене, хроматинът е достатъчно компактизиран, за да се визуализират хромозомните структури. Хромозомният анализ използва култивирани (стимулирани) активно делящи се клетки от кръв (лимфоцитни клетки), като има няколко стъпки за обработка на пробата преди започване на същинския анализ на хромозомите. Изследването на структурата и броя на хромозомите се извършва с помощта на светлинен микроскоп и специален софтуер за кариотипиране на хромозомите.



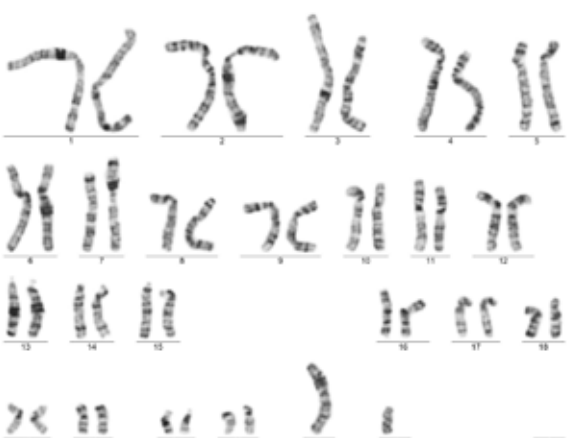
Схематично представяне на цялостния процес на кариотипиране - от вземане на кръвната проба до анализ на хромозомите.

За провеждане на изследването е необходимо в специални епруветки с хепарин да се вземе венозна кръв, от която по ***in vitro*** методология се култивират живи, делящи се клетки до метафаза на деленето. В тази фаза, деленето на клетките се спира и следва химична обработка на пробата, с цел добив единствено на хромозомните структури. От получения материал се подготвят микроскопски препарати. Следва оцветяване на тези препарати с цел визуализация на хромозомите под светлинен микроскоп и извършване на същинския анализ на морфологията (структурата) и броя на хромозомите.

Терминът кариотип се използва за обозначаване на съвкупността от морфологичните особености (големина и форма) и броя на хромозомите. Нормално човешкият кариотип е представен от 46 хромозоми, групирани в 22 двойки автозоми и две полови хромозоми, като женският кариотип се детерминира с XX хромозоми (46, XX), а мъжкия от XY хромозоми (46,XY).



Снимков материал на женски кариотип 46,XX



Снимков материал на мъжки кариотип 46,XY

Хромозомният набор при нормални телесни клетки се състои от двойки еднакви хромозоми (хомоложни хромозоми), тъй като в ембрионалната клетка са се събрали бащиният и майчиният хромозомен набор, съответно от сперматозоида и яйцеклетката.

Всяка хромозома условно се разделя на две от структура, наречена центромер (първично прищипване), като се обособяват късо и дълго рамо. Раменатa могат да са с еднаква или различна дължина. Някои хромозоми като 13, 14, 15, 21 и 22 нямат късо рамо, при тях чрез вторично прищипване се формира участък от хромозомата – сателит. Хромозомите, които нямат късо рамо се наричат акроцентрици. Крайните участъци на раменатa се наричат теломери. Размерът на раменатa, броят и местоположението на вторичните прищипвания, както и формата и големината на сателита са специфична морфологична характеристика за всяка хромозома.

За да могат да се визуализират и разпознаят двойките хромозоми под микроскоп, е необходимо специфично оцветяване по Гимза (Giemsa или т.нар. G-Banding оцветяване). Специфичният образ, който се получава след оцветяването е редуване на по-тъмни и светли ивици по дължината на хромозомата. Тъмните и светли ивици са редуване на еухроматин (т.е. слабо компактизиран хроматин) и хетерохроматин (силно компактизиран хроматин). Гените в еухроматина активно се транскрибират и в резултат се синтезират кодираните от тях белтъци. На електронномикроскопски снимки еухроматинът е по-светъл от хетерохроматина поради по-ниската му електронна плътност.

Това редуване на светли и тъмни участъци е специфично за всяка хромозомна двойка и е както морфологичен белег, по който се отличават хромозомите една от друга, така и диагностичен белег, по който се съди за нарушения в структурата на хромозомата и съответно генетичния материал. Всяка "лента" по дължината на хромозомата има своя локализация и координати за разчитане на хромозомната карта (идиограма) и позволява да се определи кои гени са локализирани на съответната лента и хромозома.

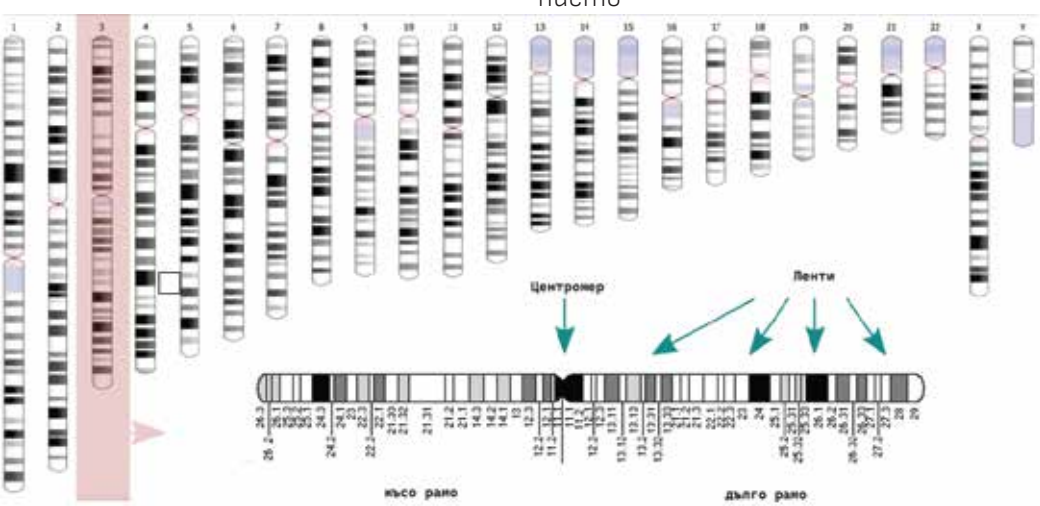
Каква информация ни дава хромозомният анализ?

Хромозомният анализ ни дава много ценна информация относно наследствеността и генетичното здраве на човек. Изследването позволява откриване на определени хромозомни изменения, които могат да имат отношение към репродукцията и нормалното износване на бременността.

Защо е необходим хромозомният анализ?

Изследването на хромозомите позволява:

- откриване на вродени генетични синдроми
- пренатална диагностика на хромозомни болести и възможност за предотвратяване на раждането на деца със сериозни здравословни (най-често нелечими) проблеми
- оценка на репродуктивното здраве
- профилактика и преценка на риска в поколението



Схематично представяне на образа на всяка хромозома и лентите, които се визуализират след оцветяването – Хромозомни карти (идиограми) за всяка една хромозома и локализацията на лентите за всяко рамо.

Индикации за извършване на хромозомен анализ:

Основните направления, при които е важно да бъде извършено изследване на хромозомите са:

1. Репродуктивни проблеми при двойката:
• невъзможност за забременяване (безплодие)
• повтарящи се спонтанни аборти
• планиране на *in vitro* оплождане

2. При новородени и деца с:
• вродени малоформации
• забавяне в развитието (двигателно, говорно, интелектуално)
• нарушения в половото развитие

3. При съмнение за генетичен синдром (примери за най-честите такива):
• синдром на Даун
• синдром на Търнър
• синдром на Клайнфелтер

Примери от медицинската практика

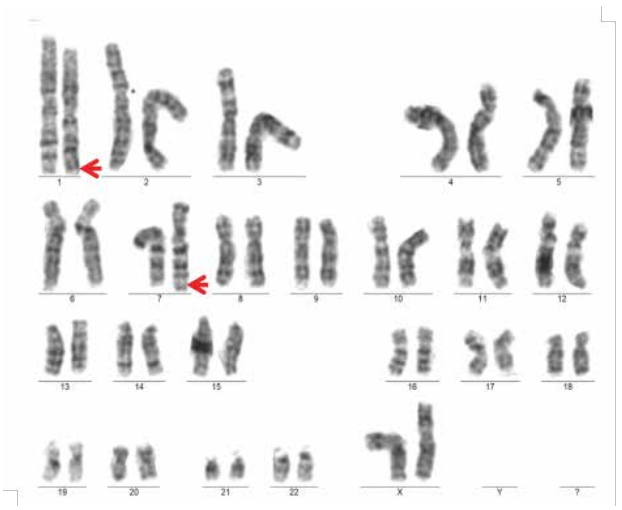
При двойки с репродуктивни проблеми, най-често се търси носителство на структурно хромозомно нарушение – без клинично значение за пациента, но с риск за неговото поколение.

Примери:

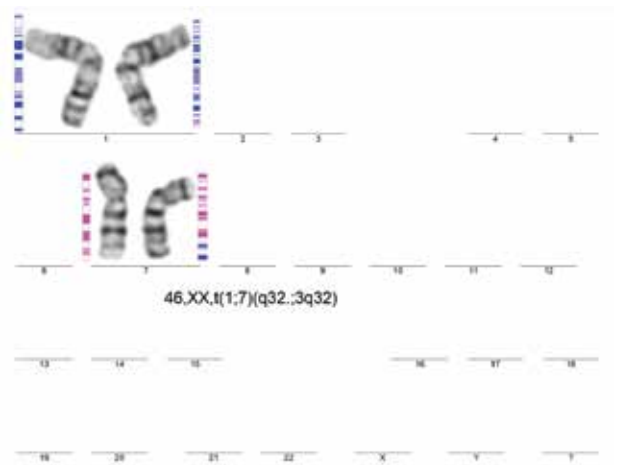
1. Реципрочна транслокация между нехомоложни хромозоми

В първия пример е представена реципрочна транслокация между дългото рамо на хромозома 1 и дългото рамо на хромозома 7.

Транслокацията е генетично събитие на размяна на терминални (т.е. крайни) участъци между две или повече хромозоми. В по-голям процент от случаите транслокациите са балансирани (т.е. протичат само с размяна, но без загуба или добавяне на генетичен материал) и нямат фенотипно проявление, като носителите на такава мутация може никога да не разберат за нейното съществуване.



Цялостен кариотип, с червени стрелки е обозначено мястото на размяна на участъците (наличие на транслокация).



Представяне само на двете хромозоми – 1 и 7, участващи в транслокацията, както и техните нормални идиограми и такива, на които с точност е показано мястото на скъсване и размяната на участъците между тях. След транслокацията се образуват отново две хромозоми, но едната, в случая хромозома 1 ще носи терминален участък от хромозома 7, а хромозома 7 в терминалния си участък ще носи парче от хромозома 1.

2. Робертсонова транслокация

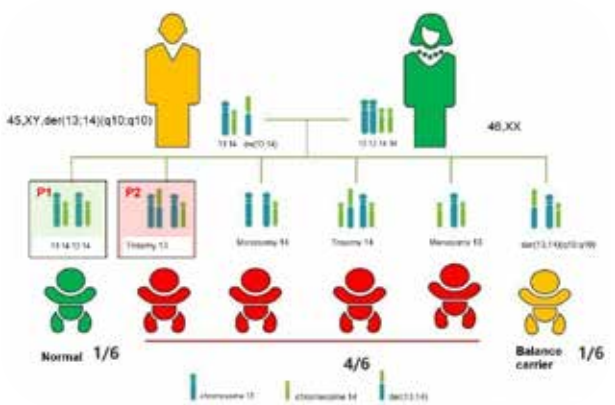
Робертсоновите транслокации възникват между т.нар. акроцентрични хромозоми (13, 14, 15 и 21, 22), които на практика почти нямат късо рамо. При Робертсоновите транслокации, след разкъсване в областта на центромера и последвало сливане, се образуват отново две хромозоми, но едната е взела двете изключително къси рамена, а другата – двете дълги рамена. Интересното в случая е, че при тези

транслокации, образувалата се, от сливането на късите рамене, "малка" хромозома, обикновено отпада в хода на деленето на клетките и човек с Робертсонова транслокация има 45 на брой хромозоми в кариотипа си, без това да води до клинична изява.



Кариотип с Робертсонова транслокация между хромозоми 13 и 14 (обозначена със стрелка).

И в двата представени примера за хромозомна аберация от типа транслокация, събитието е балансирано, т.е. няма клинична проява за индивида, носещ преустройството, тъй като няма загуба или излишък на генетичен материал, а само структурно пренареждане. При създаване на поколение обаче, половите клетки (гаметите), които ще се образуват при индивид, носител на балансирана транслокация, ще са от няколко типа. Ще има както такива с нормален балансиран генетичен материал, така и такива с небалансиран - частично удвоен или частично намален генетичен материал, вследствие на новообразувалите се хромозоми от транслокацията. В тези случаи е важно да се подчертае, че при обсъждане на кариотипен анализ, хромозомното изследване трябва да се проведе и при двамата партньори, за да се прецени риска за поколението, тъй като съществува голям риск от раждане на дете с хромозомна (генетична) болест.
Пример и оценка на риска за раждане на дете с хромозомна болест при индивид, носещ Робертсонова транслокация, засягаща хромозоми 13 и 14 (в случая мъж с кариотип 45,XY,der (13;14)(q10;q10)) и партньорка с нормален кариотип (46,XX).



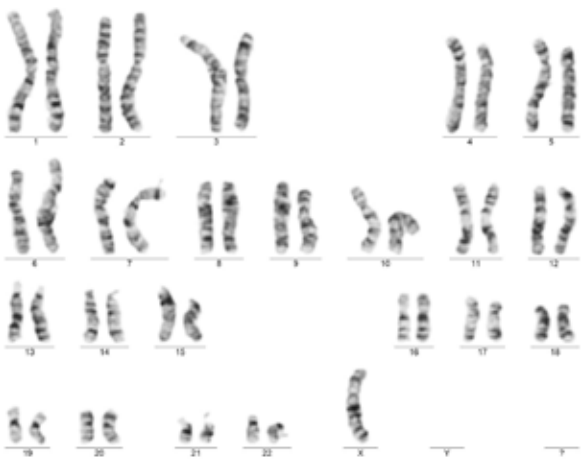
Както е представено на схемата, мъжът е носител на Робертсонова транслокация и в този случай той ще образува 6 типа гамети:
• една, която ще доведе до раждане на дете с нормален кариотип,
• една, при която ще се роди дете с балансирана транслокация (балансиран носител), като своя баща
• и "лоши" 4 комбинации, при които кариотипът не е балансиран и водят до монозомия (само едно копие) на хромозома 13 или хромозома 14, или тризомия (три копия) на хромозома 13, или хромозома 14.
В случаите, при които се открива хромозомно преустройство, е много важна навременната генетична консултация и насочване на пациента към възможните варианти и стъпки за раждане на здраво поколение.
Клинични примери при хора със забавяне в развитието, вродени малформации или други симптоми, които могат да бъдат свързани с хромозомни аномалии, показват, че аберациите на хромозомите в тази група най-често засягат броя им - т.е. хромозомния набор е небалансиран и се характеризира с клинична изява.

Най-честите генетични заболявания, свързани с промяна в броя на хромозомите са:

• Синдром на Търнър (монозомия Х)

Това е генетично заболяване, което засяга само индивидите от женски пол и клиничната изява е свързана с половото развитие и репро-

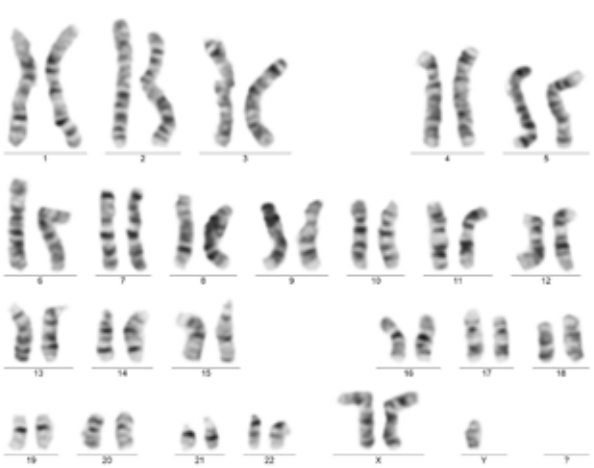
дукцията на жената. Най-честата хромозомна аномалия, водеща до този синдром е липсата на втора X хромозома, тоест индивидът има 45,X кариотип. По-долу е представен кариотип при индивид с Търнър синдром.



45,X - Търнър синдром

• Синдром на Клайнфелтер

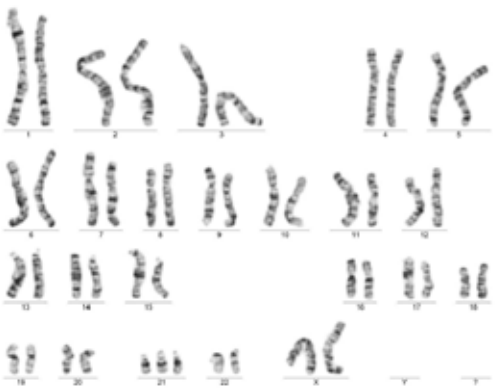
Това е генетично заболяване, при което при мъж се открива допълнителна, втора X хромозома. Синдромът се наблюдава изключително при мъже и е свързан с тяхното полово развитие и репродукцията им. Кариотипът при тези индивиди включва три полови хромозоми – две X хромозоми и една Y (47,XXY).



47,XXY - Клайнфелтер синдром.

• Синдром на Даун (тризомия 21)

Генетично заболяване с допълнителна хромозома 21, което може да засегне както индивиди от мъжки, така и от женски пол.



47,XX,+21 - Синдром на Даун, в конкретния случай пациентът е от женски пол



Източник: Личен архив

Кариотипирането е важен диагностичен инструмент за установяване на хромозомни аберации, които могат да бъдат "скритата" причина за неуспешна бременност. Установяването на такива генетични промени е от ключово значение за увеличаване на шансовете за успешна бременност и живородено дете при двойки с репродуктивни проблеми.

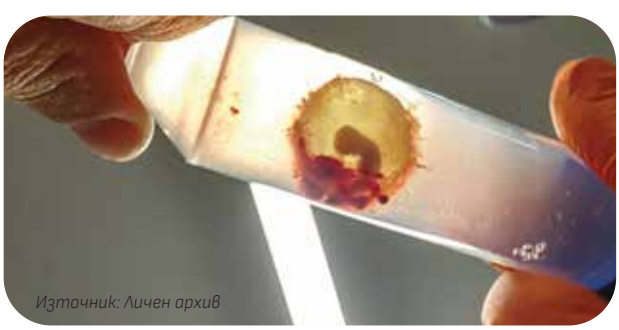
Вродена тромбофилия и репродуктивни проблеми в семейството

Автор: Иглика Йорданова, дб; Ангелина Йосифова, магистър
септември 2025 г.

Тромбофилиите, като вродени или придобити нарушения в системата на кръвосъсирването, засягат около 15-20% от населението и са значим рисков фактор за репродуктивни неуспехи и повтарящи се спонтанни аборти. До 40% от случаите на спонтанен аборт могат да бъдат свързани с тромбофилии, които предизвикват микротромбози в плацентарните съдове и плацентарна недостатъчност, нарушаваща развитието на плода. Например, носителството на мутация във Фактор V Лайден увеличава риска от спонтанен аборт приблизително 2.4 пъти, а дефицитът на протеин S – до 3.5 пъти. Поради това разбирането и идентифицирането на генетичните рискови фактори при тромбофилиите е ключово за персонализирана диагностика и ефективна терапия при двойки с репродуктивни затруднения.

Съсирване на кръвта – опасно ли е?

Съсирването на кръвта всъщност е важен биологичен процес. Включва каскада от ензимни реакции, които спомагат за образуването на кръвен съсирек (коагулум), който запушва отвора на увредения кръвоносен съд. Предпазва организма от обилни кръвозагуби при настъпило вътрешно или външно увреждане на кръвоносни съдове вследствие на травма от нараняване и/или операция.



Източник: Личен архив

Какво е тромбофилия?

„Тромбофилия" буквално означава „предразположение към образуване на тромбози". Тромбофилията е генетично (вродено) или имунологично (придобито) обусловено състояние, което се характеризира с повишена склонност към образуване на кръвни съсиреци и циркулирането им по-продължително време в кръвоносната система. Това повишава риска от запушване на кръвоносен съд и спиране притока на кислород и хранителни вещества към съответната тъкан или орган. Склонността към повишено кръвосъсирване може да остане незабелязана дълги години и често се открива при поява на усложнения, като например дълбока венозна тромбоза в крайниците, белодробна емболия, инфаркт или инсулт. По време на бременност наличието на макар и малък съсирек в плацентата или в маточните кръвоносни съдове, може да причини проблеми с изхранването на плода, нормалното износване на бременността или с раждането.

Има ли разлика между вродена и придобита тромбофилия?

При вродената тромбофилия причината е генетична мутация в ген, кодиращ някой от факторите на каскадата на кръвосъсирване, тромбоцитите или механизмите, които регулират съсирването. Придобитата тромбофилия се проявява, когато са налице имунологични проблеми (напр. антифосфолипиден синдром), хормонални нарушения, прием и комбинация на лекарства и хормоно-заместителна терапия, стил на живот, хранене и други.

Какво са хемостаза, кръвосъсирване (коагулация) и фибринолиза?

Хемостаза (от гръцки: *haemostasis* – „кръвоспиране") и кръвосъсирване са термини, отнасящи се до един и същ процес, а именно спиране на кървенето от увреден кръвоносен съд.

Хемостазата обхваща всички процеси, участващи в спирането на кървенето, включително свиването на наранения кръвоносен съд (вазоконстрикция), образуване на тромбоцитна "запушалка" и **съсирването на кръвта** (коагулация).

Коагулацията е един от последните етапи на хемостазата, при който кръвта се превръща от течно в гелообразно състояние, образувайки фибринов съсирек, който запечатва раната. Именно спонтанната хемостаза е естествения защитен механизъм за прекратяване на кървене в организма.

Фибринолизата е следващият важен процес в хода на кръвосъсирването, при който кръвните съсиреци се разграждат. Този процес е от ключово значение, защото предотвратява натрупването и циркулирането на съсиреци в кръвоносните съдове и в кръвообращението. По този начин фибринолизата контролира процеса на хомеостаза и позволява кръвта да протича безпрепятствено по кръвоносните съдове на организма. По подобие на системата на коагулация, във фибринолизата също участват различни ензими като активатори и инхибитори, които разграждат кръвния съсирек до лесно разтворими фрагменти.

Кои са генетичните причини за вродена тромбофилия?

В сложната каскада на кръвосъсирване участват 13 главни и още много допълнителни фактори. Всички те взаимодействат помежду си по много сложен и комплексен механизъм на различни нива от каскадата, за да подсигурят нормалното и безпроблемно протичане на кръвта по кръвоносните съдове в тялото. **Най-известните от тях са фактор V и фактор II (протромбин).**

Носителството на мутации в гените, кодиращи фактор V и протромбин са се наложили като най-значими и познати варианти, предразполагащи към тромбози и проблемни бременности. През последните години, благодарение на съвременните геномни технологии, се установиха редица допълнителни генетични варианти, които се асоциират с повишаване на риска от репродуктивни усложнения. Това могат да бъдат повтарящи се спонтанни аборти, изоставане в растежа на плода, отлепване на плацентата или неуспешно имплантиране при *in vitro* процедура.

Основните генетични изменения, имащи отношение към наследствената тромбофилия касаят:

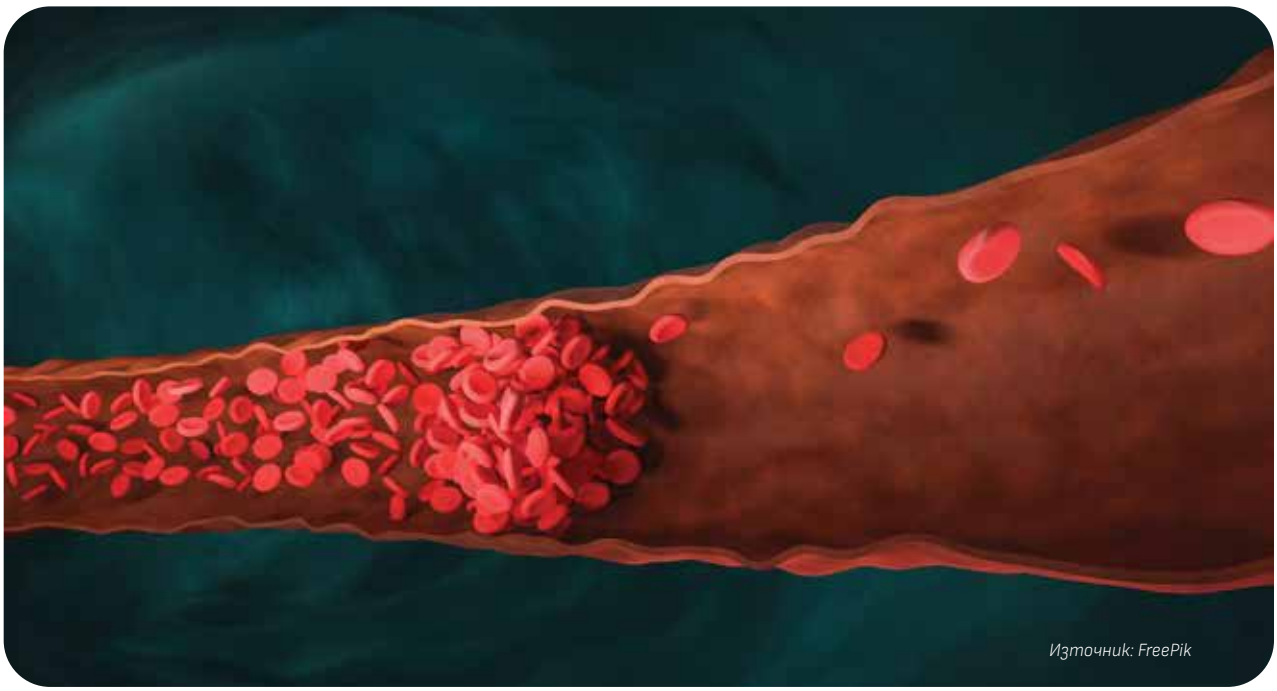
- гени, кодиращи фактори на **коагулацията** (протромбин (фактор II), фибриноген (фактор I), фактори V, VII, VIII, IX, XI, XII и XIII);
- гени, кодиращи фактори на **фибринолизата** (PAI-1, TAFI);
- гликопротеини, които се експресират в **тромбоцитите** (ITGA2, ITGA3B/GPIIIa) и др.;
- дефицит на **плацентарни белтъци** (ANXA5, PP13) и/или **съдови-ендотелни фактори** (VEGFA, NOS) е допълнително условие, което също би допринесло за правилния кръвоток в организма на бременната жена и в кръвоносните съдове на плацентата.

Различните генетични варианти в зависимост от вида и локализацията си по дължината на конкретен ген, могат да повишат или понижат кръвосъсирването в човешкия организъм. В резултат може да се стигне или до запушване на кръвоносен съд (тромбоза) поради повишено тромбообразуване или до кървене поради по-разредената кръв.

Генетично предразположение (рисков фактор) или заболяване?

Генетичната предразположеност на човек към дадено заболяване НЕ означава, че той задължително ще го развие през живота си! Означава, че **РИСКЪТ да развие тази определена болест е по-голям** при конкретния човек, в сравнение с останалите хора в популацията, които не са носители на тези предразполагащи генетични фактори. **С други думи - унаследява се предразположението (повишения риск) към даденото заболяване, а не самото заболяване!**

Най-често, за да се прояви едно генетично предразположение към дадено заболяване при дадения човек е нужно комбинираното действие както на други генетични фактори, така и на негенетични условия. Негенетичните утежняващи предпоставки обичайно са:


Източник: FreePik

• заседнал начин на живот;
• затлъстяване, тютюнопушене;
• употреба на алкохол;
• претърпяване на тежка операция;
• прием на лекарства или хормонални препарати;
• бременност и други;

Кога би било подходящо да се направят генетични изследвания?

Изследвания за вродена тромбофилия се препоръчват при:
• вече настъпил тромботичен инцидент;
• фамилна анамнеза за тромбоза, инфаркт, инсулт;
• повтарящи се спонтанни аборти;
• тромбоза по време на бременност или до 6 седмици след раждане;
• необяснима белодробна емболия или дълбока венозна тромбоза;
• планиране на хормоно-заместителна терапия;

Диагностика и лечение

Диагнозата „Тромбофилия" се поставя чрез серия лабораторни, биохимични и генетични тестове (за наличие на варианти в гени, свързани с кръвосъсирването). При установен повишен генетичен риск от тромбоза не винаги се налага лечение, но е важно този риск да се има предвид в ситуации като:
• настояща бременност;
• предстояща операция;
• обездвижване;
• прием на хормонални препарати;
• повтарящи се спонтанни аборти;
• тромбози в миналото или фамилна обремененост;
• сърдечно-съдови проблеми и инцидентни;
Профилактика с антикоагуланти може да се коментира или прилага само след консултация с медицински специалист (акушер-гинеколог, кардиолог, хематолог, съдов хирург). Подборът на терапия се прави съгласно общоприетите международни препоръки, като се вземат под внимание резултатите от всички извършени лабораторни изследвания, в т.ч. клинични, биохимични и генетични.
Лечението на тромбофилия обикновено включва антикоагулантни лекарства, които помагат за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци.

Важно е да се отбележи, че:
• Не всеки човек с вродена тромбофилия ще развие тромбози.

• Рискът от тромбози се увеличава при наличие на допълнителни рискови фактори като бременност, хирургични интервенции, продължително обездвижване или прием на определени лекарства и/или хормоно-заместителна терапия.
• Ранната диагностика и лечение са ключови за предотвратяване на сериозни усложнения.
• Лечението и профилактиката на тромбофилията зависят от вида и тежестта на мутацията, както и от индивидуалните рискови фактори на пациента.
• При носителите на мутации се препоръчва консултация със съответния специалист и проследяване на състоянието.

Проявява ли се тромбофилията и при мъжете?

Да, при мъжете това състояние на нарушения в коагулацията би се проявило като инфаркт, инсулт, дълбока венозна тромбоза.

Нарушения в коагулацията и бременност

Носителството на генетични фактори, свързани с предразположение към нарушения в коагулацията (като вродена тромбофилия и хипофибринолиза) може да окаже влияние върху хода на бременността. В този период нивата на някои от главните фактори на кръвосъсирване в организма на жената търпят физиологична промяна в посока повишено съсирване на кръвта й, с цел предпазване от големи кръвозагуби по време на нормалното раждане.
Склонността към повишено кръвосъсирване се счита за една от основните причини за възникване на усложнения, свързани с износването на бременността и може да обясни голяма част от проблемните случаи. Възможни последствия от това предразположение са:
• спонтанен аборт;
• забавен вътреутробен растеж на плода;
• преeклампсия;
• отлепване на плацентата;
• тромбоза при майката
Поради това много жени със семейна история за тромбози или загуба на бременност биват изследвани за предразположения към вродени тромбофилии. При нужда и по преценка на акушер-гинеколога, следящ бременността е възможно да се приложи антикоагулантна терапия с препарати, безопасни за плода (като нискомолекулен хепарин, натокиназа, аспирин) в доза и продължителност на лечението, специфични за всеки отделен случай.

Рискът от аборти при жената повишава ли се, ако бащата е носител на генетични варианти, предразполагащи към вродена тромбофилия?

До скоро преобладаващите изследвания върху възможната връзка между спонтанните аборти и вродената тромбофилия се фокусираха главно върху носителството на рискови фактори за нарушения в коагулацията при майката.
През последните години, обаче проучванията показват значителен принос и на генетичните варианти, носени от бащата за повишения риск от ранни спонтанни аборти - особено ако бащата е носител на варианта фактор V Leiden и/или ANXA5 M2.

Оказва се, че когато плодът е носител на мутацията **FV Leiden** се повишава вероятността от плацентарен инфаркт и загуба на бременността. Т.е. унаследяването на родителските мутации, асоциирани с тромбофилия (особено при майка-неносител на мутация FV Leiden), играе ключова роля в плацентацията и може да бъде важно в патофизиологията на спонтанните аборти. Установено е например, че честотата на FV Leiden при фетуси след спонтанни аборти е 2 пъти по-висока от тази в общата популация и 10 пъти по-висока при фетуси от бременност с данни за > 10% плацентен инфаркт.
Annexin 5 (**ANXA5**) е плацентарен белтък с мощна антикоагулантна активност, локализиран в синциотрофобластите - важни за циркулацията на хранителни вещества между плода и майката. ANXA5 M2 хаплотипа е първият докладван наследствен фактор, свързан с патология на бременността, чрез повлияване на ембрионалната антикоагулация.

ANXA5 M2 е рисков хаплотип за гестационна хипертония, прееклампсия, ограничен растеж на фетуса, венозен тромбоемболизъм по време на бременността и повтарящи се спонтанни аборти. Роля има генотипа както на майката, така и на бащата. Генетичното изследване за определяне на носителския статус на хаплотип M2 (ANXA5) и на двамата партньори би било важно за двойките с повтарящи се спонтанни аборти и потенциално неуспешна имплантация в *in vitro* центровете. При двойки с общо два M2 алела рискът е еднакъв, независимо кой от двамата партньори е носител.

При жени носителки едновременно на рисков алел ANXA5 M2 и на мутация FV Leiden и/или протромбин, или с антифосфолипиден синдром, значително се повишава риска от проблемна бременност.

Заключение

Определени варианти в гени, кодиращи белтъци, участващи в системата на кръвосъсирване като ангиотензин конвертиращ ензим (ACE), фактор XIII, съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), тромбин активируем инхибитор на фибринолизата (TAFI), плацентарен антикоагулант (ANXA5), тромбоцитен гликопротеин (IIIa, Ia) и други, могат да се разглеждат като нови допълнителни рискови фактори, свързани с предразположение към повтарящи се спонтанни аборти, репродуктивни усложнения, дълбока венозна тромбоза, ендометриоза, прееклампсия и неуспешно имплантиране по време на *in vitro* процедура, независимо от носителството на мутации фактор V Leiden или фактор II (протромбин).

Комплексното изследване и интерпретация на множество варианти в гени, кодиращи белтъци и ензими, свързани с коагулацията, регулацията на плацентарната ангиогенеза и фибринолиза, позволява по-обхватен поглед върху вероятните причини, повишаващи риска от тромбофилия. Това би позволило по-прецизна интерпретация на състоянието на всеки пациент, нуждата от прилагане на антикоагулантна терапия при високо рисковите жени и преценка на подхода при семейства преди планиране на *in vitro* процедура.

Генетични изследвания, предлагани от лаборатория „Геника“:

Основен Панел

Фактор V Leiden (R506Q), Протромбин (20210G>A), PAI (4G/5G), MTHFR (677C>T)

Разширен Панел 1 “Кръвосъсирване и фибролиза”

Основен Панел + ACE (I/D) и Фактор XIII (Val34Leu)

Разширен Панел 2 “Кръвосъсирване и витамини”

Основен Панел + MTHFR (1298A>C) + MTRR (66A>G)

Разширен Панел 3 “Кръвосъсирване и плацентарна антикоагулация”

Основен Панел + ANXA5

Разширен Панел 4 “Кръвосъсирване, фибролиза и витамини”

Основен Панел + ACE (I/D) и Фактор XIII (Val34Leu) + MTHFR (1298A>C) + MTRR (66A>G)

Препоръчителен Панел при повтарящи се спонтанни аборти

VEGFA (936C>T), VEGFA (-1154G>A), TAFI (+505A>G) и ANXA5 (M1/M2 хаплотип)

Синдромът на поликистозните яйчници – какво трябва да знаем и как да продължим напред

Подготви интервюто: Силвия Андонова, дб
август 2025 г.


Източник: Личен архив

Доц. д-р Ралица Робева, дм е един от водещите специалисти-ендокринолози у нас, занимаващи се с метаболитни нарушения, синдром на поликистозните яйчници, вродена надбъбречна хиперплазия (ВНХ), преждевременна менопауза, синдром на Търнър, репродуктивно здраве и инфертилитет. Има богат опит с лечение на редки ендокринни болести.
Част е от екипа на УСБАЛЕ "Акад. Ив. Пенчев" София, Медицински Университет – София. Докторската ѝ дисертация е фокусирана върху отклоненията в половата система при пациенти с метаболитен синдром.

Доц. Робева, благодарим Ви, че се съгласихте да поговорим по темата Поликистозен овариален синдром и да отговорите на някои от най-често задаваните въпроси! Да започнем с това – колко често се среща и може ли да се каже, че в днешно време все повече дами се изправят пред този проблем?

Поликистозният овариален синдром (ПКОС) засяга 10-15% от жените в репродуктивна възраст, т.е. това е много чест проблем, който може да включва различни клинични симптоми - от повишено окосмяване и метаболитни нарушения до нередовен менструален цикъл и дисфункционални маточни кръвотечения. Наименованието ПКОС асоциативно предполага засягане на яйчниците, но всъщност става въпрос за много по-комплексен синдром, при който освен репродуктивни неуспехи, може да се наблюдават метаболитен дисбаланс и съпътстващи ендокринни нарушения.
В зависимост от клиничните симптоми има различни фенотипи на ПКОС, най-чест е класическият вариант, свързан с повишено окосмяване, високи нива на тестостерон, менструални нарушения и поликистозни яйчници. Съществуват обаче и други по-редки варианти на синдрома, например такъв, при който няма убедителна ехографска яйчникова находка, поради което отделните компоненти или клинични симптоми не трябва да се абсолютизират.

Пациентките често разпознават симптомите на ПКОС като покачване на теглото, нередовен цикъл, акне и окосмяване. Към какъв специалист или екип от специалисти е добре да се обърнат дамите с подобни оплаквания?

Най-честите оплаквания на пациентките са резултат от основните хормонални отклонения при ПКОС - повишени нива на тестостерон и изразена инсулинова резистентност. Повишените андрогени обуславят развитието на дерматологични нарушения като акне, повишено окосмяване и косопад, съответно те нарушават и нормална регулация на фоликулогенезата в яйчниците, поради което може да се наблюдава хронична ановулация и съответно - различни нарушения в менструацията.
От друга страна хиперинсулинемията благоприятства натрупването на телесно тегло и увеличава честотата на въглехидратни нарушения сред пациентките. Комплексните симптоми изискват наблюдение от мултидисциплинарен екип – ендокринолог, акушер-гинеколог, дерматолог, диетолог и други специалисти. Не са редки чернодробната стеатоза, обструктивната сънна апнея и депресивните състояния, което също може да наложи допълнителни консултации.

Как се диагностицира ПКОС? Какви изследвания са необходими?

ПКОС се диагностицира на база клинични особености, хормонални показатели и ехографска находка при ултразвуково изследване на яйчниците. Много важно е да се изключат чрез съответни изследвания други редки състояния, протичащи със сходна симптоматика –

пролактином, андроген-продуциращи тумори, късна форма на вродена надбъбречна хиперплазия, синдром на Кушинг и т.н. Въпреки че тези заболявания са по-редки, те трябва да бъдат отхвърлени, тъй като са свързани с по-лоша прогноза при късна диагноза и ненавременно лечение.

А възможно ли е да липсват някои от характерните симптоми (напр. повишени килограми, акне, нередовен цикъл) и въпреки това пациентката да е със синдрома на поликистозните яйчници?

Тъй като има различни ПКОС фенотипи, пациентките може да имат много различна симптоматика. Част от пациентките са с нормално тегло. Също така пациентки с много високи нива на тестостерон може да нямат изразено акне и повишено окосмяване, докато други – дори с нормален тестостерон може да имат много изразени кожни оплаквания. Но все пак тестостеронът е само един от андрогените, които може да повлияят кожата, освен това имат значение локалният метаболизъм на андрогените на нивото на космения фоликул, както и рецептивността спрямо андрогените, която е индивидуална.

Кои са основните причини и рискови фактори за развитието на ПКОС? Каква е ролята на генетичната предразположеност и какъв е делът на факторите от начина на живот?

ПКОС е много хетерогенен синдром и до момента неговата генетика не е напълно разгадана. Вероятно става въпрос за група от няколко патологични състояния, които протичат със сходна симптоматика. Установени са няколко генетични варианта, които предразполагат към развитие на ПКОС, но изследването им не е част от рутинната практика. Много по-важна е ролята на генетиката при диференциалната диагноза на ПКОС и по-специално за изключване на късни форми на вродена надбъбречна хиперплазия, които могат да се докажат най-вече чрез генетичен анализ.

По отношение на рисковите фактори, разбира се, най-важен е стилът на живот. Пациентки с генетична предразположеност към ПКОС може значимо да намалят риска от разгръщане на синдрома, ако се придържат към здравословен хранителен режим и адекватна физическа активност. По този начин те биха могли да намалят и риска от възникване на предиабет и захарен диабет тип 2, както и други метаболитни усложнения.

Има ли хормонални, биохимични или генетични маркери, които могат да покажат предразположеност към ранно развитие на състоянието?

ПКОС обикновено се развива по време и след пубертета, т.е. признаците са обикновено налице рано при младите жени. Наличието на симптоматика изисква да се направят пълни хормонални и биохимични изследвания, както и гинекологичен преглед, за да се докаже наличието на синдрома, да се определи неговият фенотип и да се предскажат потенциалните усложнения. В някои случай може да се наложи и генетично изследване с оглед диференциалната диагноза. Тук не става въпрос за свръхдиагностика, а за това да се промотира здравословен начин на живот при рисковите пациентки.

От друга страна изявата на симптоми на ПКОС при жени след 30-35 години, които до този момент не са имали повишено окосмяване и менструални нарушения, говори по-скоро срещу ПКОС и изисква много подробно уточняване, за да не се пропусне андроген-продуциращ тумор.

Често в семейството на пациентките не е известно да е имало други жени с такъв проблем. Възможно ли е да не са били диагностицирани или сега това се случва по-често заради различния начин на живот?

Тъй като има генетични предпоставки, при ПКОС може да има фамилност. Често в семейството на пациентки с ПКОС има преки роднини по женска линия, които са страдали от повишено окосмяване и нередовен менструален цикъл. ПКОС е синдром, познат от древността, който се среща по-често в някои семейства. Въпреки това, настоящата по-добра диагностика е причина за по-честото откриване на ПКОС в популацията.

В съвременните условия е много по-вероятно да се визуализират ехографски поликистични яйчници, поради много по-добрата апаратура, както и да се установи повишен серумен тестостерон, поради напредъка на хормоналните изследвания. Но клиничната симптоматика е една и съща от векове, а метаболитните рискове понастоящем са много по-значими поради увеличаването на продължителността на живота.

Разбира се, не можем да пропуснем един от най-притеснителните моменти – въпроса, който дамите с ПКОС много често си задават: „Ще имам ли проблеми със забременяването? Ще мога ли да имам деца?“ И в този смисъл – какво отражение върху физическото и психическото си здраве могат да очакват пациентките в краткосрочен и в дългосрочен план?

Много е важно пациентките да знаят, че диагнозата ПКОС не означава стерилитет. Голяма част от жените със синдрома забременяват спонтанно, а при тези с инфертилитет понякога само промяната в начина на хранене и спорт е достатъчна за отключване на овулация и спонтанна бременност.

За съжаление, в някои по-тежки случаи се налага допълнителна медикаментозна терапия или дори *in vitro* процедури, но шансовете за успех са много големи. Основен фактор и тук е възрастта, колкото по-млади са пациентките, толкова по-ефективни са терапиите, т.е. жените с известна ПКОС не е желателно да отлагат твърде много репродуктивните си планове. Другият много важен аспект е диференциалната диагноза на ПКОС, защото ако има друго подлежащо заболяване, прогнозата за фертилитета може да бъде различна.

Какви са съвременните опции за терапия и може ли да се постигне пълно излекуване?

ПКОС е хронично състояние, също както например затлъстяването. Храненето и спортът може да доведат до излекуване при някои пациентки, но при възобновяване на лошите навици, се връщат и симптомите на ПКОС.

Трябва да се подчертае, че проявите на ПКОС се променят с възрастта. Стареенето на яйчника води до намаляване на нивата на тестостерона и често менструалният цикъл се регулира, а яйчниците вече не изглеждат поликистозни. Засилват се обаче метаболитните прояви на синдрома - по-лесно натрупване на тегло, по-трудна редукция, въпреки спазването на диетични режими, повишена склонност към захарен диабет, хипертония, дислипидемия и сърдечно-съдови усложнения.

Така че регулярното проследяване на метаболитните показатели е необходимо при пациентките и в по-напреднала възраст. Съответно, поддържането на здравословен режим на живот често е най-доброто лекарство.

И в заключение - каква е Вашата препоръка към дамите с ПКОС, за да се чувстват по-сигурни и да придобият контрол над състоянието си?

На първо място жените с ПКОС не трябва да се чувстват болни, те биха могли ефективно да управляват симптомите и рисковете чрез спазване на здравословен начин на живот и прием на медикаменти, когато това е необходимо. Първата стъпка е точната диагноза, след която терапията се определя от екип специалисти според оплакванията и общото състояние на пациентката.

Системното проследяване на метаболитни показатели дава възможност за ранна профилактика на захарния диабет и сърдечно-съдовите нарушения. Както за почти всички съвременни социално-значими заболявания, най-важно е пациентката да осмисли нуждата от промяна в начина на живот, включително преустановяване на тютюнопушенето, избягване на сладките изкушения, хигиена на съня, достатъчна двигателна активност, минимизиране на стреса. За съжаление тези прости мерки често са твърде трудно осъществими, но истината е, че нито едно лекарство не може да ги замени. Все пак в момента разполагаме с различни ефективни медикаменти, които могат да повлияят благоприятно симптомите, да осигурят репродуктивен успех и да подобрят качеството на живот на пациентките с ПКОС.

Преждевременна яйчникова недостатъчност – защо все повече млади жени се сблъскват с тази диагноза?

Подготви интервюто: Елена Тодорова, докторант
август 2025 г.



Д-р Олга Палабуюк е акушер-гинеколог и репродуктивен специалист с над 9 години медицински опит, член на БАСРЗ (Българска асоциация по стерилитет и репродуктивно здраве), ESHRE (European society of human reproduction and embryology). Част от екипа на Медицински комплекс „Д-р Щерев", тя е посветена на диагностиката и лечението на инфертилитет чрез съвременни асистирани репродуктивни технологии.

Какво всъщност представлява преждевременната яйчникова недостатъчност?

Преждевременната яйчникова недостатъчност е състояние, при което яйчниците губят своята функция преди 40-годишна възраст. Това означава, че овулацията на жената спира, нивата на естроген намаляват, а менструацията става нередовна или напълно спира. Това води до хормонален дисбаланс, повишен риск от остеопороза, сърдечно-съдови заболявания и други здравословни проблеми. За някои от състоянията съществуват добри възможности за терапия, но при преждевременната яйчникова недостатъчност, ако не се реагира навреме, а дори и тогава може да е късно, реално единствената алтернатива може да бъде лечение с донорски яйцеклетки.

Защо тази диагноза се среща все по-често при млади жени днес?

Причините са комплексни. От една страна, реално събирането на данни и статистическата им достоверност расте с всяка година. От друга, няма как да пренебрегнем проблемите на съвременния начин на живот - стрес, недоспиване, лошо хранене, вредни навици и не на последно място - качеството на околна среда. Факт е също, че репродуктивните планове се изместват – все повече жените отлагат раждането за след 30-35 години поради социално-икономически причини най-вече.

Какви са първите симптоми, при които е необходимо да потърсим лекар?

Най-честите симптоми са нередовен менструален цикъл, липсата на цикъл, така нар. „горещи вълни", безсъние, промени в настроението, понижено либидо, сухота във влагалището и проблеми със забременяването. Важно е да се отбележи, че много от тези симптоми се игнорират от жените и те най-често ги оправдават с умора или стрес например. Истината е, че при профилактичните гинекологични прегледи, включващи онкоцитонамазка и ултразвуков преглед, най-честите находки са яйчникова киста или миомен възел. За съжаление, по-малко колеги обръщат достатъчно внимание на морфологията на яйчника и броя на антралните фоликули в него, които всъщност са много важни показатели. Жените се успокояват, че всичко е наред при прегледа, без да подозират, че може да имат недиагностициран проблем или че това всъщност са съществени проблеми. Ето защо е толкова шокиращо, когато 25-годишна пациентка дойде за консултация и чуе от нас, че състояние, което е било пропуснато, може да я лиши от възможността да има деца.

Възможно ли е това състояние да бъде предотвратено?

Не винаги, но **можем да намалим риска чрез балансирано хранене, избягване на тютюнопушене и алкохол, контрол върху стреса, добър сън и редовни профилактични прегледи**. За жени с фамилна обремененост е препоръчително ранно проследяване на яйчниковия резерв и съхранение на яйцеклетки, особено ако планират късна бременност.

Кога е разумно да се помисли за замразяване на яйцеклетки?

Замразяването на яйцеклетки не е тема табу – това е израз на осъзнат избор. Най-подходящият период е между 28 и 35 години, когато яйцеклетките са с най-добро качество.

Процедурата е особено подходяща за жени, които в момента не планират бременност, но искат да запазят шанса си за биологично дете в бъдеще. При пациентки над 35-годишна възраст вече говорим за индивидуален подход, тъй като качеството и броят на яйцеклетките започват да спадат.

Как една жена може да провери дали репродуктивното ѝ здраве е в норма?

Както споменах, препоръчваме на всички жени веднъж годишно да се прави профилактичен преглед. В случая всяка жена над 30 г., особено ако не е раждала, да направи базови изследвания:

- **хормонални изследвания, които включват: АМХ (антимюлеров хормон), ФСХ (фоликулостимулиращ хормон), ЛХ (лутеинизиращ хормон) и естрадиол**
- **ултразвуково изследване – за оценка на броя на антралните фоликули**

Тези тестове са лесно достъпни и дават много информация. Познавайки ситуацията, е възможно да се вземе информирано решение навреме.

Замразяването на яйцеклетки гарантира ли бременност в бъдеще?

Не, няма абсолютни гаранции, но замразяването на яйцеклетки значително увеличава шанса, особено ако яйцеклетките са съхранени в подходяща възраст. Когато пациентка замрази 10–15 яйцеклетки преди 35 години, шансът за бъдеща бременност с тях е много добър. Това е инвестиция в свободата на избора.

Истина ли е, че след провеждане на IVF има по-голям риск от преждевременно раждане?

В някои случаи – да. Но причините са комплексни. Повишеният риск не идва от самата процедура, а от фонови фактори – възрастта на жената, подлежащи заболявания, многоплодни бременности.

В клиника „Щерев" ние работим по съвременни протоколи, спазваме препоръките и винаги подхождаме индивидуално към пациентите ни. При наличие на рискове, се пренася само един ембрион, с което значително намалява риска от преждевременно раждане. Това е причина за 70% от случаите на неонатална смъртност и около 25-50% от случаите на настъпили дългосрочни неврологични усложнения при новороденото, свързани с умствено изоставане, церебрална парализа и други неврологични заболявания. При по-голямата част от случаите на преждевременно раждане не се проявяват ранни симптоми при майката или плода. Превенцията и ранната диагностика на усложнения по време на бременността са изключително важни за намаляване на майчината и неонаталната смъртност. **Най-новите клинични проучвания в тази област насочват вниманието към научно доказаната връзка между преждевременното раждане и инфекциите в урогениталния тракт.** Нарушения в баланса на микрофлората в женския репродуктивен тракт могат да доведат до повишаване на контрактилната активност на миометриума, както и да причинят значителни промени в структурата на шийката на матката и амниотичната мембрана. Съществува нов метод за изчисляване на риска от преждевременно раждане, наречен PRIMA индекс.

PRIMA индекс (Index Preterm Birth Microbiological Analysis) е прогностичен математически метод, който изчислява риска от преждевременно раждане въз основа на състоянието на микробиома в женския репродуктивен тракт. PRIMA индексът се калкулира въз основа на 9 параметъра от теста Femoflor®16 (Общ брой микроорганизми Lactobacillus spp., Staphylococcus spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp., Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp., Lachnobacterium spp., Clostridium spp., Mobiluncus spp., Corynebacterium spp., Ureaplasma spp).

Какво бихте казали на жена, която се колебае дали да предприеме такава стъпка?

Бих ѝ казала: **информирай се, попитай, направи първите си изследвания**. Това не е задължение, а отговорност към бъдещото ти „АЗ"

Най-важното е, че сега има възможности, които преди 20 години не съществуваха. Жените вече не трябва да избират между кариера и майчинство – те могат просто да планират и да имат и двете. Ние сме тук, за да подкрепим този избор.

Роля на микробиома за репродуктивен успех

Автори: Емилия Николова, дб; Кремена Месечкова, дб
септември 2025 г.



Преди няколко десетилетия влагалищната микрофлора се смяташе за среда за развитие на инфекции. Днес знаем, че тя съдържа над 1,000 бактериални вида и осигурява мощна защитна бариера срещу патогени. Изследванията показват, че балансът на микробиалната общност подпомага здравето на репродуктивния тракт и значително намалява риска от преждевременно раждане, инфекции и други усложнения [1]. Така поддържането на нормална микрофлора се превръща в потенциален инструмент за подобряване на репродуктивните способности и намаляване на риска от усложнения по време на бременност.

Вагиналният микробиом – скритият регулатор на репродуктивното здраве

Репродуктивното здраве на жената е тясно свързано със състоянието на вагиналния микробиом, който играе ключова роля за успешното зачеване и нормалното протичане на бременността.
Доминиращите бактерии от рода *Lactobacillus* поддържат ниско pH и предпазват от възпаления. Най-честите микроорганизми, които са част от влагалищната микрофлора, могат да се разделят на:
• Нормални - *L. crispatus, L. jensenii, L. iners, L. Gasseri*
• Условно-патогенни - *Gardnerella, Atopobium, Ureaplasma, Candida spp.*
Като балансът между тях определя риска за **дисбиоза**.

Не винаги откриването на условно-патогенни микроорганизми е доказателство за наличието на инфекциозен процес. Необходима е по-комплексна оценка, включваща концентрацията на лактобацилите, така и концентрацията на условно-патогенните микроорганизми и съотношението между лактобацилите и условно-патогенните микроорганизми.



Недостатъци на класическите методи при изследване на вагиналната микробиота са ограничената чувствителност, подценяването на трудни за култивиране или анаеробни микроорганизми, субективността и забавянето на резултатите. Поради тези причини, с прилагането на тестове като Femoflor, покриващи повече на брой патогени, се преодоляват тези ограничения.

Femoflor® – предимства, които надминават класическите методи

Femoflor® тестът използва мултиплекс real-time PCR методика за качествено и количествено откриване на над 16 патогени, включително и такива, които не могат или трудно се култивират при стандартната микробиология. С него се детектират широка гама микроорганизми (вкл. *Lactobacillus spp., Gardnerella, Mycoplasma, Candida* и други) с висока специфичност и чувствителност, както и се оценява съотношението на нормална и опортюнистична флора.
В теста е включена т.нар. „трафик-лайт" система за лесна интерпретация - зеленото е показател за норма, жълтото за умерена дисбиоза, а червеният цвят за изразена дисбиоза. Времето за анализ отнема около 2 дни като резултатите са лесни за интерпретация с цветови кодове и показатели за качеството на пробата, тотална бактериална маса и описание на всички значими микроорганизми.

Предимствата на този метод включват:

- **Количествено измерване на всяка група микроорганизми** - включително щамове, които често остават „невидими" при традиционно култивиране и микроскопия
- **Динамично наблюдение на микрофлората във времето** — за проследяване на ефекта от терапията и възстановяване на нормалната микрофлора
- **Персонализирана терапия**
- **Контрол на качеството и количеството на взетия материал**, което значително намалява риска от фалшиво отрицателни резултати.

„Правилно разчетеният вагинален микробиом означава не само по-успешна бременност, но и по-добро цялостно здраве" (WHO Clinical Guidelines, 2023)

Кога да изберем Femoflor?

Известно е, че промяната в съотношението на вагиналните бактерии или така нар. дисбиоза може да се свързва както със спонтанни аборти, така и с инфертилитет и преждевременно раждане.
Също така, резултатите от Femoflor служат и за изчисляване на т.нар. Prima Index, който дава прогностична стойност и оценява риска от преждевременно раждане.
Редовната грижа и подкрепа на естествените микробиални общества оказва позитивно въздействие върху репродуктивното благополучие, намалявайки риска от инфекции и дисбиоза. Съвременната молекулярна диагностика като Femoflor® PCR ни позволява прецизна оценка на вагиналната микрофлора, насочва към индивидуализирана терапия и подкрепя превенцията на усложнения при бременност. В ерата на персонализираната медицина интеграцията на микробиомните данни в рутинната гинекологична практика променя стандартите на женското здраве и репродукция.

Източници:
1. Gudnadottir, U., Debelius, J.W., Du, J. et al. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep 12, 7926 (2022).
2. WHO Clinical Guidelines, 2023





Любов, подкрепа и увереност: AmniSure® и PartoSure®

Бързи, точни, надеждни и неинвазивни тестове за по-добри решения в акушерството. Достоверен резултат за минути. Намалява ненужните интервенции и болничния престой.

AmniSure®

AmniSure® спомага за установяване на пукване на околоплодния мехур.

AmniSure® открива плацентарен алфа-микроглобулин-1 (PAMG-1), протеин, който се намира във високи концентрации в околоплодната течност, но в изключително ниски нива в нормалните вагинални секрети.

PartoSure®

PartoSure® подпомага правилната преценка за установяване на времето до раждане при жени със симптоми или оплаквания за настъпване на преждевременно раждане.

PartoSure® позволява на клиницистите по-уверено да установяват риска от раждане в следващите 7 дни и да имат възможността да приложат подходящите антибиотици и/или токолитици.

Synmed Bulgaria Ltd.
Вашият доверен партньор в диагностиката.
synmed.bg

За контакт:
тел. +359893017262
office@synmed-eu.com

Trademarks: QIAGEN®, Sample to Insight®, **AmniSure®, PartoSure®**, (QIAGEN Group).
Registered names, trademarks, etc. used in this document, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

Предизвикателства пред успешната *in vitro* процедура

Автори: Таня Милачич, дб; доц. д-р Мария Юнакова, дмн; Мила Слепцова, докторант; Зорница Павлова, дб; Славена Атемин, дб
юли 2025 г.

В световен мащаб милиони двойки са изправени пред трънливия път, изпълнен с неуспешни опити за зачеване. Поради тази причина, ролята на навременната диагностика и персонализираният подход при асистираната репродукция са от съществено значение.

Както при естественото зачеване, така и при асистираната репродукция, от ключово значение е осигуряването на пълноценно оплождане и последващо нормално развитие на ембриона. *In vitro* оплождането и интрацитоплазменото инжектиране на сперматозоиди (ICSI) с инжектиране на единичен сперматозоид директно в цитоплазмата на яйцеклетката вече са навлезли в рутинната практика при пациенти с репродуктивни проблеми.

При *in vitro* процедурите само част от ембрионите достигат до етап, в който могат да бъдат успешно имплантирани. Останалите ембриони преустановяват своето развитие в ранните етапи след оплождане. В някои случаи те никога не достигат до етап, в който могат да бъдат „трансферирани" и имплантирани в матката на жената. Точно заради това е важно изясняването на конкретния случай и индивидуалните причини, довели до поредицата от неуспешни процедури. Факторите, които са пречка пред успешната *in vitro* процедура се делят на такива без генетичен произход и на такива с генетична етиология.

Негенетични фактори, засягащи фертилността и успеха на *in vitro* процедурите

Комбинацията от няколко фактора, които не включват генетични такива, може да доведе до влошено качество на сперматозоидите, малко на брой или липса на качествени яйцеклетки и съответно до по-ниска вероятност за оплождане. Ето и няколко примера за негенетични фактори:

• Наличие на **оксидативен стрес** – излагане на различни токсини, намаляване на антиоксидантите в организма, алкохолна или никотинова зависимост, електромагнитни излъчвания, инфекции и др.;

• **Майчина възраст** над 35 години се счита за напреднала, а над 45 години – за много напреднала [1, 2, 3];

• **Бащина възраст** над 40 години се счита за напреднала, а над 50 години – за много напреднала [4, 5, 6];

С натрупване на тези фактори се повишава и рискът от нарушено развитие на ембрионите и спонтанна загуба на бременността. Увеличава се и невъзможността за ембриотрансфер при *in vitro* опитите. Това означава, че няма подходящи ембриони, създадени чрез *in vitro* техники, които да се трансферират в матката на жената, за да започне бременността.

Защо ембриотрансферът може да се окаже невъзможен?

Причините могат да се разгледат в два основни аспекта:

• **Клиничен аспект**: скорошна овариална хиперстимулация, високи нива на прогестерон, нарушения на ендометриалната лигавица, инфекция, заболяване и др;

• **Биологичен аспект**: липса на качествени яйцеклетки и/или сперматозоиди, липса на оплождане, анормално оплождане, липса на ембриони, които да се делят и развиват правилно.

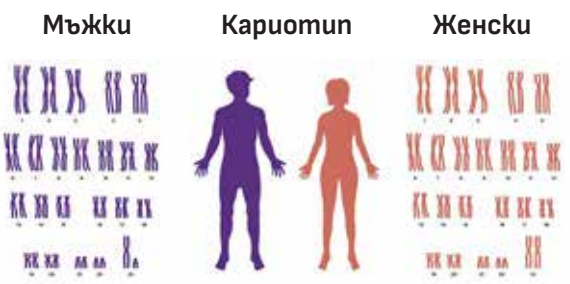
За достигането до успешен ембриотрансфер основна роля има репродуктивната възраст на жената. Тя се разглежда спрямо момента на замразяване на яйцеклетки или при извличането на свежи такива. **При жена под 35 годишна възраст, със собствени яйцеклетки, вероятността да не се достигне до ембриотрансфер е между 5% и 25%. Този риск нараства с възрастта и при жени на 38-40 години той е между 15% и 30%, а при тези над 44 години - достига близо 60% [7].**

Възможно решение при случаите с липса или нисък процент на оплождане (под 50%), или по-бавно делене на ембрионите, е т.нар. „калциева активация" [8]. Чрез този процес се

стимулира по-лесното оплождане на яйцеклетката от инжектирания сперматозоид, както и последващото улеснено делене на ембриона.
В някои случаи факторите с негенетичен характер са минимални, или дори липсват. Тогава е възможно генетични изменения при бъдещите родители да са причината за неуспешен резултат при опити за зачеване.

Ролята на генетиката при инфертилитета

Често, когато причината за неуспешните опити за забременяване е неизвестна, се касае за т.нар. неизяснен стерилитет. Той може да засяга както мъже, така и жени и да се дължи на различни генетични изменения.
При съмнение за генетична компонента, най-често първата стъпка е изследването на кариотип (кариограма). Кариограмата е анализ на хромозомите на мъжа и жената, чрез култивирането на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки) от периферната кръв. По този начин могат да се установяват бройни и структурни хромозомни аномалии, като транслокации, анеуплоидии, мозаицизъм, сателитни полиморфизми и други. Именно те биха могли да са причина за неуспешните *in vitro* процедури [9].

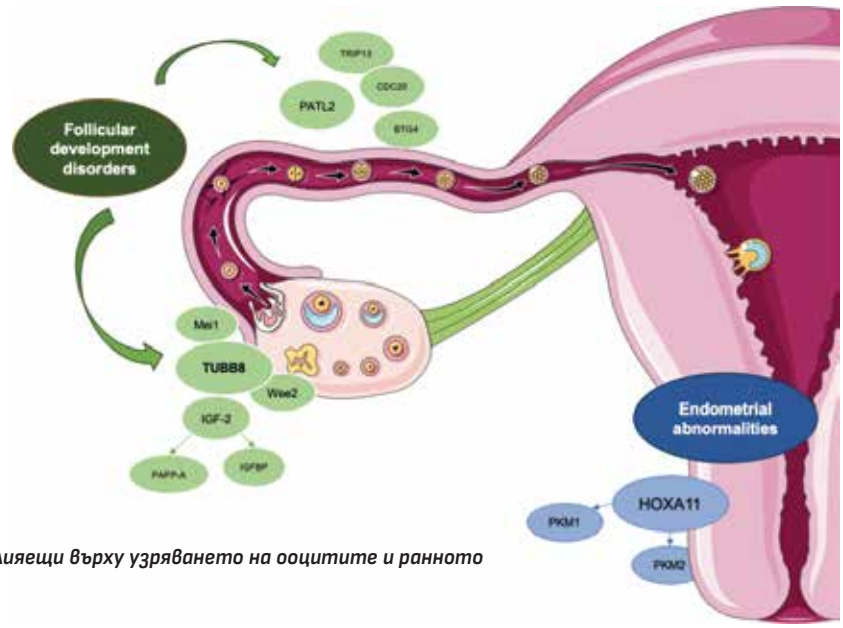


Други възможни изследвания са:
• Търсене на микроделеции върху Y хромозомата при мъжа в случай на нарушена спермограма;
• *FMR1* експанзия (увеличаване на броя копия на част от гена) при жената, при съмнение за преждевременно изчерпване на яйчниковия резерв;
• Анализ на взаимодействието KIR и KIR лигандите.

Ако резултатите от описаните дотук изследвания са нормални, т.е. чрез тях не се установява генетичен дефект или предразположеност, може да се продължи с по-разширени изследвания, включващи анализ на панел от гени, свързани с неизяснен инфертилитет.

Кои са гените, свързани с инфертилитет

Чрез методите, основаващи се на секвениране от ново поколение (определяне на последователността от нуклеотиди, изграждащи ДНК веригите), например секвениране на целия екзом (т.нар. WES) е възможно изследването и анализирането на множество гени наведнъж.
При пациенти с репродуктивни проблеми, се изготвя панел, съдържащ таргетни гени, които са свързани само с инфертилитет. Те се избират след щателно проучване на последните литературни данни по темата. Включените гени са свързани с:
• процеса на оплождането;
• взаимодействието между яйцеклетката и сперматозоида;
• активацията на човешкия геном;
• епигенетични промени;
• експресията на митохондриална ДНК;
• възстановяване на двойноверижната ДНК по време на мейозата.
Генетичните изследвания включват и т.нар. бащини и майчини гени за ранен ембрионален арест (early embryonic arrest; EEA). Те са свързани с нарушения в сперматогенезата и преждевременна яйчникова недостатъчност [10].
Някои от гените, които се разглеждат при мъжете и жените, са различни, защото дефектите в тях имат отношение специфично към единия или другия пол. Именно заради това е възможно генетичните изменения, които пречат на нормалното забременяване и ембрионално развитие, да останат „скрити" в поколенията. С други думи е възможно при жена с репродуктивни проблеми да бъде открит дефект, унаследен от нейния здрав баща, както и обратно – при мъж с неизяснен стерилитет, генетичният вариант да е унаследен от неговата майка без инфертилитет.



Генетични фактори, влияещи върху узряването на ооцитите и ранното ембрионално развитие
Източник: [10]

Именно задълбоченото проучване на тези панели от гени може да изясни защо спира развитието на ембрионите. Това дава възможност на двойката да се насочи към алтернативи, които биха позволили успешен последващ *in vitro* опит, ако такива алтернативи са възможни.

Приближаваме ли се към успешно преодоляване на предизвикателствата?

Проблемите с репродукцията често се свързват с дълъг и емоционален път от неуспешни опити за забременяване, независимо дали естествено или чрез *in vitro* оплождане. Неизяснението стерилитет може да бъде причинен от редица генетични и негенетични фактори, но благодарение на напредъка в медицината и генетиката съществуват възможности тези фактори да бъдат изяснени и да бъде предоставена на двойките така значимата персонализирана грижа. От ключово значение е координираната консултация със специалисти в сферата на генетиката, асистираната репродукция и репродуктивното здраве. Такъв интердисциплинарен подход все повече ни доближава до крайната цел, а именно успешното преодоляване на всички предизвикателства по пътя към бременността.

Източници:
1. Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggiulli R, Mazzilli R, Ferrero S, Palagiano A, Rienzi L. Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 20;10:94. doi: 10.3389/fendo.2019.00094.
2. Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. Fertil Steril. 2007 Jan;87(1):74-6.
3. Jeon, B., Kang, T. & Choi, S.W. Lifestyle factors and health outcomes associated with infertility in women: A case-control study using National Health Insurance Database. Reprod Health 22, 88 (2025).
4. Ni Z, Xia D, Sun S, Zhang D, Kuang Y, Yu C. Association between paternal age and singleton birthweight in frozen embryo transfer cycles. Reprod Health. 2021 Nov 3;18(1):217.
5. Setti, A. S., Braga, D. P. d. A. F., Guilherme, P., Vingris, L., Iaconelli, A., & Borges, E. (2022). Paternal ageing impacts blastulation and the outcomes of pregnancy at different levels of maternal age: a clustering analysis of 21,960 oocytes and 3837 icsi cycles. Andrologia, 54(8).
6. Morris G, Mavrelos D, Odia R, et al. Paternal age over 50 years decreases assisted reproductive technology (ART) success: A single UK center retrospective analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021; 100: 1858–1867,
7. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic and National Summary Report. US Dept of Health and Human Services; 2023
8. Shebl O, Reiter E, Enengl S, Allerstorfer C, Schappacher-Tilp G, Trautner PS, Rechberger T, Oppelt P, Ebner T. Double ionophore application in cases with previous failed/low fertilization or poor embryo development. Reprod Biomed Online. 2022 May;44(5):829-837.
9. Kahraman S, Sahin Y, Yelke H, Kumtepe Y, Tufekci MA, Yapan CC, Yesil M, Cetinkaya M. High rates of aneuploidy, mosaicism and abnormal morphokinetic development in cases with low sperm concentration. J Assist Reprod Genet. 2020 Mar;37(3):629-640.
10. Zhang J, Lv J, Qin J, Zhang M, He X, Ma B, Wan Y, Gao Y, Wang M, Hong Z. Unraveling the mysteries of early embryonic arrest: genetic factors and molecular mechanisms. J Assist Reprod Genet. 2024 Dec;41(12):3301-3316.
11. https://www.researchgate.net/publication/384360913_Unraveling_the_mysteries_of_early_embryonic_arrest_genetic_factors_and_molecular_mechanisms

Да върнем надеждата – модерната репродуктивна медицина с човешко лице

Подготви интервюто: Елена Тодорова, докторант
август 2025 г.


Източник: Личен архив

Доц. д-р Петя Андреева е специалист по репродуктивна медицина и акушер-гинеколог в София с над 27 години медицински опит. Квалифицирана е в областта на гинекологията, репродуктивната медицина и безплодие, ендоскопски техники и хистероскопия, клинични изследвания и медицинско образование. Изследователските ѝ интереси са в човешката репродукцията и *in vitro* оплождането.

Доц. Андреева, Вие сте специалист по репродуктивна медицина повече от 20 години. Какво Ви мотивира да се насочите към тази специалност и как се разви тя през годините?

Нищо не е по-силно от желанието на едно семейство да има дете. Репродуктивната медицина е специалност, която не само изисква прецизни медицински знания, но и дълбоко човешко разбиране и съпричастност. Това не само ме привлече, но и ме задържа. През последните две десетилетия наблюдаваме драматичен напредък - от класически *in vitro* техники до редица инвазивни и неинвазивни методи за предимплантационен генетичен анализ на ембрионите, имунологични протоколи и прецизна хирургия. Вече говорим за персонализирана медицина, съобразена с индивидуалните нужди на всяка двойка.

Как подхождате към двойки с многократни неуспешни *in vitro* опити?

Тези случаи са емоционално натоварени и изискват максимално внимание. Първата ни стъпка е да проведем задълбочен анализ – не само на медицинската документация, но и на цялостната история на двойката. Много често причината за неуспех остава незабелязана при стандартна оценка – може да става въпрос за хроничен ендометрит или скрити маточни патологии, хромозомни аномалии, ендометриоза, ендокринни или имунологични фактори. Изграждаме индивидуален план, който може да включва допълнителни изследвания, хирургична интервенция или промяна в терапевтичния протокол. И не на последно място - важно е двойката да чувства, че има доверен партньор до себе си, а не просто "лекар".

Какво е мястото на хирургичните техники в лечението на безплодието и в какви случаи хистероскопията е абсолютно показана?

Минимално инвазивната хирургия има централно място в съвременната репродуктивна медицина, особено при структурни маточни аномалии, които компрометират имплантацията или са свързани с повтарящи се загуби на бременност. Хистероскопията е златен стандарт, тъй като осигурява директна визуализация на маточната кухина и възможност за едновременна интервенция.
Абсолютни показания за хистероскопия включват съмнения за ендометриални полипи,

субмукозни миоми, вътрематочни септуми, сраствания (синехии), удебелен ендометриум с неизяснена причина, както и повтарящи се имплантационни неуспехи или необясними спонтанни аборти.

През последните години все по-широко приложение намират щадящите хистероскопски техники, базирани на т.нар. "*vaginoscopic approach*" — метод без използване на двузъбец и дилатация на маточната шийка и без прилагане на електрохирургия. Целта е да се избегне в максимална степен травмата и да се съхрани ендометриалната лигавица — ключов фактор за успешна имплантация.

Водещо място заема офис хистероскопията – амбулаторна процедура, приложима както за диагностика, така и за минимално инвазивно лечение. При по-големи интракавитарни формации предпочитаме използването на т.нар. шейвър системи, които отстраняват патологичната тъкан механично, без термична енергия. Това елиминира риска от увреждане на ендометриума и подлежащите тъкани – особено важно за предотвратяване на интраутеринни адхезии и за запазване на фертилността. Системата работи чрез въртящ се инструмент с режещ връх, който едновременно отстранява и аспирира тъканта в специален контейнер. Така процедурата е прецизна, контролируема и по-безопасна, с минимален риск от остатъчна тъкан, изгаряния или перфорации, характерни за високочестотната електрохирургия. Това е съвременна алтернатива на класическата резектоскопия и все по-често се оказва решаващ елемент в комплексния подход при лечение на инфертилитет.

Какви са най-честите отклонения, които откривате при диагностична хистероскопия?

В практиката най-често установяваме ендометриални полипи, субмукозни миоми, вътрематочни синехии, вкл. Asherman синдром – сраствания след аборти или хирургични интервенции, септуми – парциални или тотални, както и вродени аномалии като еднорога, двурога, Т-образна или У-образна матка. Тези находки често остават незабелязани при стандартна ехография, но могат да бъдат решаващи за фертилитета. Затова е необходима прецизна предварителна диагностика, включваща не само конвенционална ултразвукова диагностика (УЗД), но и допълнителни методи като 3D УЗД, хистеросалпингография (HSG), а в определени случаи и ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Много от тези състояния са безсимптомни, но представляват „тихи" пречки пред имплантацията и износването на бременност.

Има ли рискове или странични ефекти от процедурите за асистирана репродукция, включително хормоналната стимулация?

Всяка медицинска намеса крие потенциални рискове, но трябва да подчертая, че съвременните протоколи за асистирана репродукция са значително по-безопасни, отколкото в миналото. Днес работим с индивидуализирани схеми, които се адаптират към хормоналния и яйчниковия статус на всяка жена, което значително намалява вероятността от нежелани реакции. Най-често срещаните странични ефекти от хормоналната стимулация



Източник: Личен архив

включват подуване, чувство на тежест в корема, умора, напрегнатост в гърдите и промени в настроението. Тези симптоми обикновено са леки и преминават бързо след приключване на стимулацията.

Овариалният хиперстимулационен синдром (OHSS), който някога беше сериозен риск, днес е изключително рядък. Това се дължи на използването на по-щадящи медикаменти, включително правилно боравене с антагонистите и агонистите на GnRH, прецизен мониторинг чрез ултразвук и хормонални тестове, тригерирането за овариална пункция, както и възможността за замразяване на всички ембриони и отлагане на трансфера.

Други по-редки, но възможни усложнения включват реакции на мястото на инжектиране, алергични прояви, както и психологическо натоварване, свързано с очакването и несигурността на резултата. **Затова в клиничната ни практика залагаме не само на медицинска грижа, но и на психологическа подкрепа, която е не по-малко важна в този процес.**

Ключовият елемент е стриктното проследяване – с правилен мониторинг, индивидуален подход и навременна реакция, почти всички рискове могат да бъдат предотвратени или сведени до минимум.



Източник: Личен архив

Каква е ролята на имунологичните фактори при безплодие, неуспешни имплантации и спонтанни аборти?

Имунната система играе централна роля в установяването и поддържането на бременността. Макар матката да приема чужд за тялото ембрион (носител на бащина ДНК), организмът на майката създава уникална, балансирана имунна среда, която позволява неговото имплантиране и развитие. Ако този баланс бъде нарушен – поради свръхреакция, автоимунни процеси или имунна несъвместимост – може да се стигне до неуспешна имплантация, биохимични бременности, повтарящи се спонтанни аборти, а в някои случаи и до необясним стерилитет. Имунологичните фактори могат да бъдат условно разделени на няколко основни групи:

• Клетъчни имунни механизми (uNK клетки):
Естествените клетки убийци (Natural Killer – NK клетки) в матката (uNK клетки) са част от вродения имунитет и имат регулаторна роля. Проблем възниква, когато техният брой или активност са повишени – това може да доведе до отхвърляне на ембриона чрез създаване на цитотоксична среда. Трябва да отбележа, че периферните NK клетки не са „обучени" и нямат отношение към ембриоимплантацията.

• Генетична несъвместимост – KIR/HLA-C:
Особено значение има взаимодействието между KIR рецепторите на маточните NK клетки и HLA-C молекулите на ембриона, които се унаследяват наполовина от бащата. При определени комбинации – напр. когато майката има само инхибиторни KIR и ембрионът носи HLA-C2 алели, това може да доведе до слаба имунна толерантност и нарушена плацентация. Този механизъм се асоциира с неуспешни имплантации, ранни аборти, а дори и с прееклампсия и растежна ретардация на плода в по-напредналите срокове на бременността.

Изследването на взаимодействията между KIR рецепторите и HLA-C лигандите е във фокуса на научните ми интереси. Считам, че този имуногенетичен механизъм е съществен фактор в патогенезата на част от т.нар. 'необясними' репродуктивни неуспехи. Подходът към темата е интердисциплинарен – основан както на клиничен опит, така и на научен анализ. Част от нашите наблюдения и резултати бяха представени на един от последните конгреси на Европейското дружество по човешка репродукция и ембриология (ESHRE) през 2024 г. и бяха публикувани в списание „Human reproduction".

• Автоимунни фактори:
Редица автоимунни процеси, като повишени антифосфолипидни, антинуклеарни или тиреоидни антитела (TPO, Tg) се асоциират с по-висок риск от неуспешна имплантация и спонтанни аборти, дори без изявено автоимунно заболяване. Антифосфолипидният синдром може да причини микротромбози в плацентата и нарушено кръвоснабдяване на ембриона.

• Хроничен ендометрит:
Хроничният ендометрит е друг фактор, който често протича без симптоми, но може да наруши маточната рецептивност. Диагностицира се чрез хистероскопия, ендометриална биопсия и имунологични маркери.

Какви имунологични изследвания препоръчвате при повтарящи се репродуктивни неуспехи?

В такива случаи извършваме задълбочена оценка както на клетъчния, така и на хуморалния имунитет. Препоръчваме анализ на KIR генотипа на майката и HLA-C типизиране на партньора с цел оценка на съвместимостта между естествените клетки убийци (NK клетки) и ембриона. Допълнително се изследват редица автоантитела, а при съмнение за хроничен ендометрит препоръчваме хистероскопия и ендометриална биопсия. Подходът ни не е насочен единствено към откриване на патология, а към разбиране на цялостната имунна среда в матката, което е от съществено значение за създаване на персонализирана терапевтична стратегия.
Развитието на репродуктивната имунология като научна област бележи изключителен напредък през последните години. Натрупващите се данни недвусмислено показват, че стандартните протоколи невинаги са достатъчни, особено при повтарящи се репродуктивни неуспехи или т.нар. необяснимо безплодие. Включването на имунологичен анализ в диагностичния и терапевтичен процес често се оказва решаващо за успеха.

Как виждате бъдещето на репродуктивната медицина след 10 години?

Бъдещето на репродуктивната медицина ще бъде все по-силно свързано с персонализирания подход. Ще се премине от стандартни протоколи към индивидуализирани терапии, базирани на генетични, имунологични и молекулярни характеристики на пациентите. Очаквам значителен напредък в разбирането на маточната рецептивност, ембрионалната имплантация и взаимодействието между имунната система и ембриона. Технологии като неинвазивна генетична диагностика, AI-базирана селекция на ембриони, както и „Organ-on-a-chip"* платформи не са научна фантастика, а вече навлизат активно в практиката – самите ние в клиниката вече ги прилагаме. Имунологичните фактори ще бъдат признати като ключов компонент в терапевтичните стратегии при повтарящи се репродуктивни неуспехи. Вярвам, че ще станем свидетели на по-тясно интегриране между клиничната практика и науката – именно там се крие потенциалът да предложим не просто лечение, а истински шанс за родителство, дори при най-сложните случаи.

**Технологията „Organ-on-a-chip" е иновативен подход, който възпроизвежда структурите и функциите на човешките органи върху микрофлуидна платформа, с цел събиране на подробна информация за сложните физиологични процеси.*

Взаимодействието KIR и KIR лиганди – ключ към успешната бременност

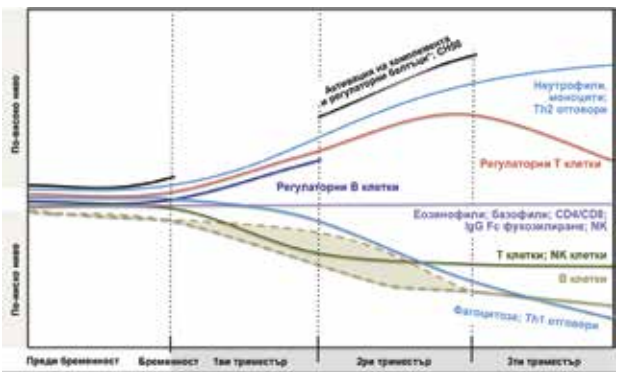
Автор: Анастасия Орманджиева, дб
юли 2025 г.

Бременността е най-важният етап от опазването на вида. В този период от ключово значение е укрепването на защитата на майката и бъдещото поколение. Главна роля в това заема имунната система, която предпазва майката и плода от въздействията на околната среда. По време на бременност, майчината имунна система се променя: засилват се системите за разпознаване, комуникация и възстановяване. В хода на бременността, плодът също развива своята активна имунна система, която изменя начина, по който майката отговаря на стимулите от околната среда. Поради тези причини, бременността е период на уникално имунно състояние, което бива модулирано, а не потискано.

Роля на имунната система по време на бременността

В периода на бременността, имунната система на майката е изправена пред две значими предизвикателства. От една страна е необходимо поддържането на имунен толеранс, защото фетусът е семи-алогенен организъм, т.е. унаследява половината от генетичния си материал от майката, а другата половина – от бащата. Поради наличието на бащин генетичен материал, фетусът произвежда белтъци, които са чужди за майката и могат да предизвикат имунен отговор у нея. От там произхожда нуждата от имунен толеранс. Второто предизвикателство по време на бременността е имунната активация с цел да се предпазят от патогени, както майката, така и плодът.

По време на нормално протичаща бременност, майчината имунна система преминава през адаптация, включваща физиологични, ендокринологични и имунологични промени. В хода на бременността, тези промени са със силно динамичен характер, свързани са с взаимодействие между майчината и феталната имунни системи. Необходимостта от фин баланс на имунната система на майката по време на бременността, прави този период един от най-уязвимите, както за плода, така и за майката.



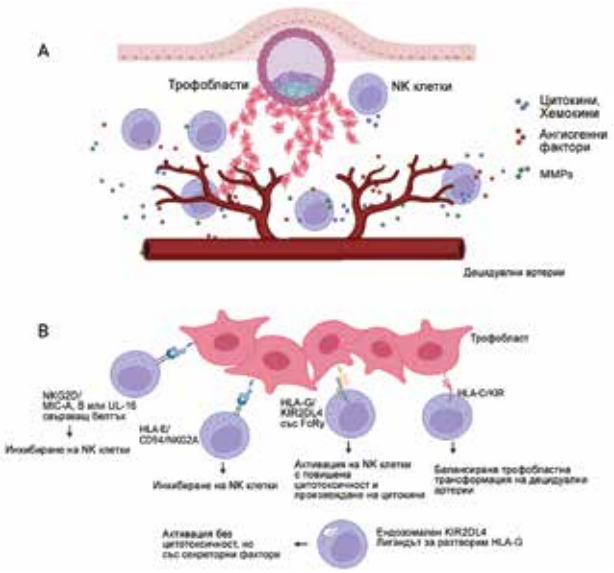
Промени в имунната система на майката по време на бременност. *Адаптирано от [2]*

Имунологичен контекст на имплантацията

Когато яйцеклетката бъде оплодена, тя се придвижва към матката и започва да се дели до образуването на бластоцист. Бластоцистът е изграден от вътрешна (ембриобласт) и външна част (трофобласт). Той се обгражда от защитен слой – зона пелуцида (*zona pellucida*). Клетките от трофобласта образуват плацентата и обграждащите я тъкани, а от клетките от ембриобласта се развиват различните тъкани и органи на човешкото тяло. Клетките на бластоциста се делят бързо в първите няколко дни от развитието, преди имплантирането му в матката. Когато обвивката му се разруши, той се придвижва през фалопиевите тръби и се имплантира в матката на десетия ден. Когато бластоцистът стигне до финалните стъпки на имплантиране, той се превръща в ембрион.

Клетките от трофобласта имат на повърхността си специални молекули, които понижават риска от отхвърляне на ембриона. Такива молекули са например некласическите човешки левкоцитни антигени (HLA-E, HLA-G, MICA,

MICB), както и класически HLA клас I молекули (HLA-C), които се свързват с различни рецептори на повърхността на NK клетките в матката (клетки естествени убийци).



NK клетъчни взаимодействия. (А) Взаимодействия на NK клетките от лигавицата на матката с трофобласта на ембриона. (В) Взаимодействие на NK клетъчните рецептори с техните лиганди от трофобласта. *Адаптирано от [6]*

Клетките естествени убийци в матката

В човешкото тяло има NK клетки с различна функция. В периферна кръв основно се откриват клетки с по-изразена цитотоксичност, която служи като бариера срещу инфекции, но 10% от тях са по-толерантни. NK клетките, които се срещат в матката (uNK) са сходни на тези по-толерантни 10%, като са фокусирани върху регулацията, произвеждат множество цитокини, важни за васкуларизацията и са с намалена цитотоксичност. Тези uNK клетки са от основно значение в ранните етапи на бременността и представляват 70% от клетките на имунната система в матката, което е много висок процент спрямо 10% в кръвта.

Взаимодействието между рецепторите на uNK клетките в матката и лигандите от трофобласта позволява имунен баланс, които осигурява успешното имплантиране на ембриона, плацентацията и васкуларизация.

Тези взаимодействия позволяват двупосочен майчино-фетален имунен отговор.

Нарушената регулация на uNK клетките се свързва с различни репродуктивни патологии, включително повтарящи се аборти, неизяснен стерилитет и прееклампсия.

Ролята на човешките гени с най-голяма вариабилност

uNK клетките имат на повърхността си специални рецептори, които са с активиращи и инхибиращи функции. Едни от тях са KIR (killer immunoglobulin like receptors). Тези рецептори се свързват със своите лиганди от трофобласта (HLA-C). HLA-C и всички останали лиганди се унаследяват както от майката, така и от бащата. Крайният ефект от uNK клетките върху бременността зависи от баланса между активиращите и инхибиращите рецептори.

KIR рецепторите се кодират от *KIR* гени. При човека *KIR* гените са *KIR2DL1,L2 /3, L4, L5A, L5B, KIR2DS1, S2, S3, S4, S5, KIR3DL1/S1, L2* и *L3* и псевдогените *KIR2DP1* и *3DP1*. Тези гени са изключително разнообразни (полиморфни). Могат да се групират по два начина, като тези разновидности се наричат **хаплотип**. Двата възможни хаплотипа са А и В. Има общи гени, които се срещат и в двата хаплотипа и гени, присъстващи само в единия хаплотип.

Хаплотип А съдържа гени, кодиращи само инхибиращи рецептори и само един ген за активиращия рецептор *KIR2DS4*. Въпреки това, 80% от европейците имат делеция (липсваща част) от 22 базови двойки в екзон 5 на *KIR2DS4* гена. Поради тази причина, този рецептор не се експресира на клетъчната повърхност.

Хаплотип В е много по-разнообразен по отношение на броя гени и броя активиращи KIR гени в сравнение с хаплотип А. Хаплотип В съдържа поне един от следните гени: *KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DL2, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS3, KIR2DS5, KIR3DS1.*

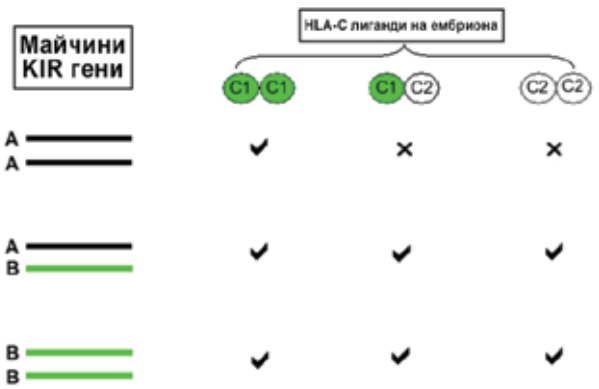
Комбинацията от хаплотипи образува **генотипи**. Има три възможни KIR генотипа:
• хомозиготен **KIR AA**
с преобладаващи гени с **инхибираща** функция,
• хомозиготен **KIR BB** и хетерозиготен **KIR AB** съставени са предимно от гени с **активираща функция**, като се обозначават и обединени като **KIR Bx)**.

В случаите, когато майката е носител на *KIR Bx* генотип, uNK клетките са естествено активирани. Проблем може да възникне при жени носителки на *KIR AA* генотип в комбинация с *HLA-C2* алели. Разнообразието на *KIR* гените влияе на активиращия статус на NK клетките и поради тази причина може да играе роля при оформянето на взаимодействията с HLA-C молекулите, експресирани от ембриона.

HLA-C лигандите се кодират от *HLA-C* гени. Тези гени биха могли да се разделят в две групи (**алогрупи**): *HLA-C1* и *HLA-C2*, като всеки човек би могъл да носи:
• алели само от *HLA-C1* алогрупата (хомозиготен генотип *C1/C1*),
• алели само от *HLA-C2* алогрупата (хомозиготен генотип *C2/C2*) или
• алели и от двете алогрупи (хетерозиготен генотип *C1/C2*).
HLA-C2 алелите са специфични лиганди за инхибиращи KIR рецептори, тоест колкото повече чужди *HLA-C2* алели се внасят, толкова по-силно ще бъде инхибирането. Необходимо е ембрионът да е носител на по-малко HLA-C2 молекули в сравнение с майката.

Взаимодействие между KIR и KIR лигандите при репродуктивни проблеми

Когато майката е носител на **хомозиготен *KIR AA* генотип**, а ембрионът има поне един *HLA-C2* (т.е. ***C1C2*** или ***C2C2***), се наблюдава предразположение към репродуктивни проблеми – прееклампсия, повтарящи се аборти и ограничен растеж на плода. Комбинацията от *KIR AA* и *HLA-C1C2* или *C2C2*, предразполага към **спонтанни аборти**, а *KIR AA* и *HLA-C2C2* води до **нарушена плацентация**.



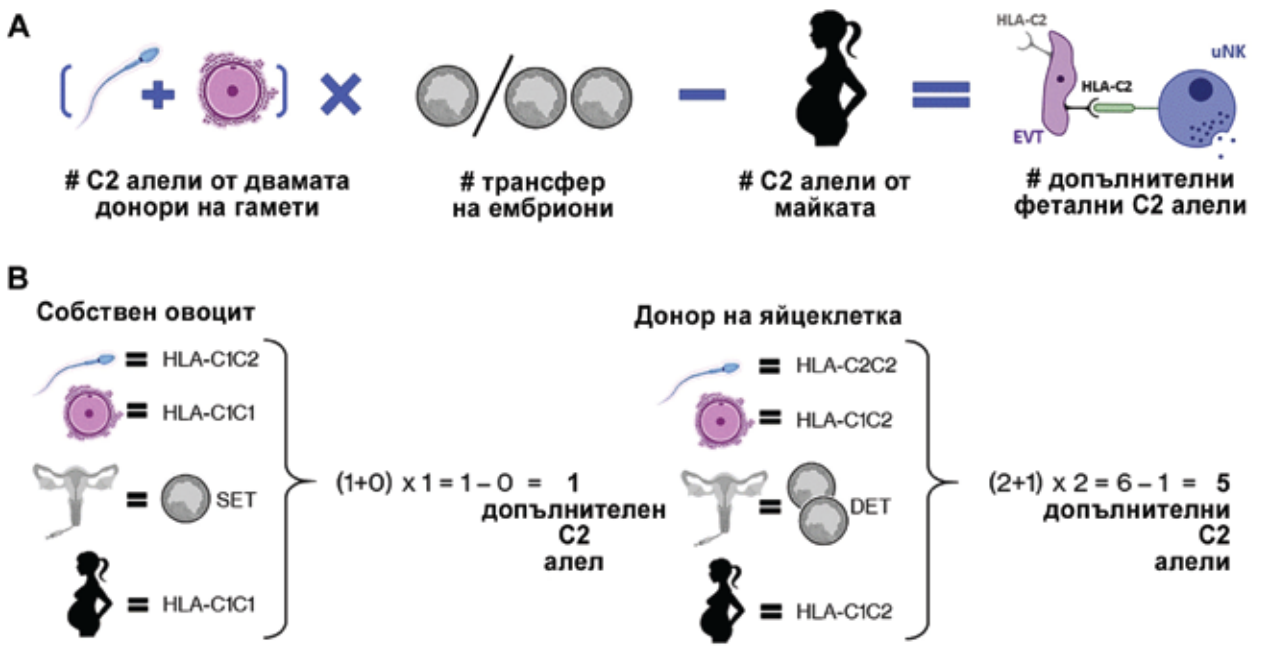
Комбинациите между майчиния KIR генотип и феталния HLA-C генотип. С "x" са означени тези, при които се увеличава рискът от репродуктивни нарушения. *Адаптирана от [7]*

Възможните репродуктивни проблеми, настъпващи поради т.нар. несъвместимост на KIR и KIR лиганди са:
• повтаряща се неуспешна имплантация след *in vitro* оплождане (RIF)
• повтаряща се загуба на бременност (RPL)
• аборт в първия триместър
• прееклампсия
• преждевременно раждане
• смърт на плода през втория триместър
• необяснимо мъртво раждане
• повтарящ се спонтанен аборт (RM/RSA)
• ограничен растеж на плода (FGR)

Приложения на изследването на KIR гени и KIR лиганди при двойките с репродуктивни проблеми

Изследването при двойки с репродуктивни проблеми включва определяне на **KIR генотипа** при **жената** и генотипиране на **KIR лигандите** при **мъжа**. Някои насочващи лекари предпочитат да се включи и изследване на KIR лигандите при жената, особено когато ще се прилага асистирана репродукция.

Когато се извършва ембриотрансфер с донорска яйцеклетка е важно да бъдат известни както KIR генотиповете на донорката и на реципиентката (бъдещата майка), така и какви KIR лиганди носят те. Теоретично може



Теоретично изчисляване на броя допълнителни HLA-C2 алели, носени от ембриона в сравнение с майката. (A) Схематично представяне на формулата. (B) Примерни изчисления на два случая. Легенда: DET – двоен ембриотрансфер, SET – единичен ембриотрансфер. *Адаптирана от [8]*

да се увеличи рискът от репродуктивни проблеми при внасяне на допълнителни KIR лиганди от HLA-C2 групата, произхождащи от партньора и донорската яйцеклетка, когато майката е носител на KIR AA генотип. Рискът е по-голям при двоен ембриотрансфер в сравнение с единичен, тъй като се внасят повече HLA-C2 молекули.

Партньорите с рискова комбинация (*KIR AA* генотип и *HLA-C* генотип с *C2* алели) се насочват към специалист по репродуктивна имунология за консултация, допълнителни изследвания и при необходимост назначаване на терапия. Взаимодействието KIR рецептори - KIR лиганди дава представа за имунната толерантност между майката и плода и възможност за успешно постигане бременност както по естествен път, така и с асистираната репродукция.

Източници:
1. Mor, G., Cardenas, I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol. 2010, 63(6):425-33. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
2. Abu-Raya, B., Michalski, C., Sadarangani, M. Et al. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. Front Immunol. 2020, 11:575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.
3. Robertson, S., Moldenhauer, L., Green, E., et al. Immune determinants of endometrial receptivity: a biological perspective. Fertil Steril. 2022 ;117(6):1107-1120. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.023.
4. Liu, Y., Gao, S., Zhao, Y., et al. Decidual Natural Killer Cells: A Good Nanny at the Maternal-Fetal Interface During Early Pregnancy. Front Immunol. 2021, 12;12:663660. doi: 10.3389/fimmu.2021.663660.
5. Piekarska, K., Radwan, P., Tarnowska, A., et al. ERAP/HLA-C and KIR Genetic Profile in Couples with Recurrent Implantation Failure. Int J Mol Sci. 2022, 19;23(20):12518. doi: 10.3390/ijms232012518.
6. Luu T, AlSubki L, Wolf K, Thees A, Ganieva U, Dambaeva S, et al. Natural killer cell-mediated immunopathology in recurrent pregnancy losses. Explor Immunol. 2022;2:693–722. https://doi.org/10.37349/ei.2022.00077
7. A. Moffett, S.E. Hiby, How Does the Maternal Immune System Contribute to the Development of Pre-eclampsia?, Placenta, vol 28, 2007, pages S51-S56, ISSN 0143-4004, https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.11.008.
8. Alecsandru, Diana et al., Parental human leukocyte antigen-C allotypes are predictive of live birth rate and risk of poor placentation in assisted reproductive treatment. Fertility and Sterility, vol. 114, Issue 4, p. 809 - 817.

От кариотип до предимплантационен скрининг – генетични изследвания за успешна бременност

Подготви интервюто: Елена Тодорова, докторант
август 2025 г.



Д-р Мефтуне Шефкетова е началник на Центъра за асистирана репродукция в Аджибадем Сити Клиник ДКЦ Токуда. Научните ѝ интереси са в областта на репродуктивната медицина и асистирани технологии, процедури, спомагащи диагностицирането на инфертилитета при двойката - ултразвукова диагностика, хистеросалпингография, специализирани протоколи за стимулиране на яйчниците, пункция на фоликули, ембриотрансфер, хирургични дейности като хистероскопия, лапароскопия, методи на лечение на репродуктивните проблеми като индукция на овулацията, интраутеринна инсеминация, стимулация за in vitro и ICSI оплождане.

Д-р Шефкетова, налага ли се извършване на генетичен скрининг преди *in vitro* процедурата? Какво най-общо включва той?

Генетичният скрининг не е задължителен за всички двойки, но е силно препоръчителен при определени индикации – например повтарящи се спонтанни аборти, тежък мъжки фактор или данни за наличие на генетично заболяване в семейството. Той е задължителен при установена фамилна обремененост за генетични заболявания. Включва анализ на кариотипа на двамата партньори, търсене на специфични мутации или определяне на носителски статуси за моногенни заболявания.

Кои са основните генетични причини за неуспешни имплантации или повтарящи се спонтанни аборти?

Най-честата причина са хромозомни анеуплоидии – тоест ембриони с неправилен брой хромозоми. При жените напредването на възрастта увеличава риска от анеуплоидии. Друга важна причина са балансираните транслокации при единия партньор, които могат да се предадат в небалансирана форма на ембриона.

Съществуват и генетични фактори, които влияят върху самия процес на имплантация – например мутации в гени, свързани с ендометриалната рецептивност, нарушения в гени за тромбофилии, които повишават склонността към микротромбози в маточната лигавица, както и имуногенетични несъответствия между майката и ембриона. Всички тези фактори могат да затруднят прикрепването и успешното развитие на ембриона в матката.

Какво представлява кариотипното изследване на двамата партньори и кога се препоръчва?

Кариотипното изследване е лабораторен хромозомен анализ на кръвна проба. То позволява да се визуализира и оцени структурата и броя на хромозомите при двамата партньори, за да се открият аномалии като транслокации, инверсии, делеции или дупликации. Процедурата включва култивиране на лимфоцити от периферна кръв и специално оцветяване на хромозомите, което позволява детайлен преглед под микроскоп.
Важно е да се знае, че кариотипът на човека е стабилен и не се променя през живота.

Препоръчва се при повтарящи се аборти, многократни неуспешни IVF опити, несполучливи опити за естествена бременност без обяснима причина, при тежки сперматозоидни аномалии или при известна фамилна история на хромозомни заболявания. Целта е да се установят скрити носителства на балансирани структурни аномалии, които могат да доведат до формиране на генетично абнормни ембриони и съответно до репродуктивни неуспехи.

Кои генетични мутации могат да бъдат свързани с намален яйчников резерв или лошо качество на яйцеклетките?

Една от най-известните е премутацията на FMR1 гена (Fragile X синдром), която се свързва с повишен риск от преждевременно изчерпване на яйчниковия резерв. Освен нея има и други, по-редки мутации, които засягат хормоналната регулация и овариалната функция. Синдроми като Turner са класически пример за хромозомни аномалии, водещи до значително намален яйчников резерв или изчерпване още в ранна възраст.
В някои случаи разширени генетични панели или дори геномно секвениране могат да бъдат полезни за откриване на редки моногенни мутации, които не се улавят с рутинните тестове. Това помага за по-прецизно планиране на лечението и информиране на двойките относно прогнозата и възможностите за семейно планиране.

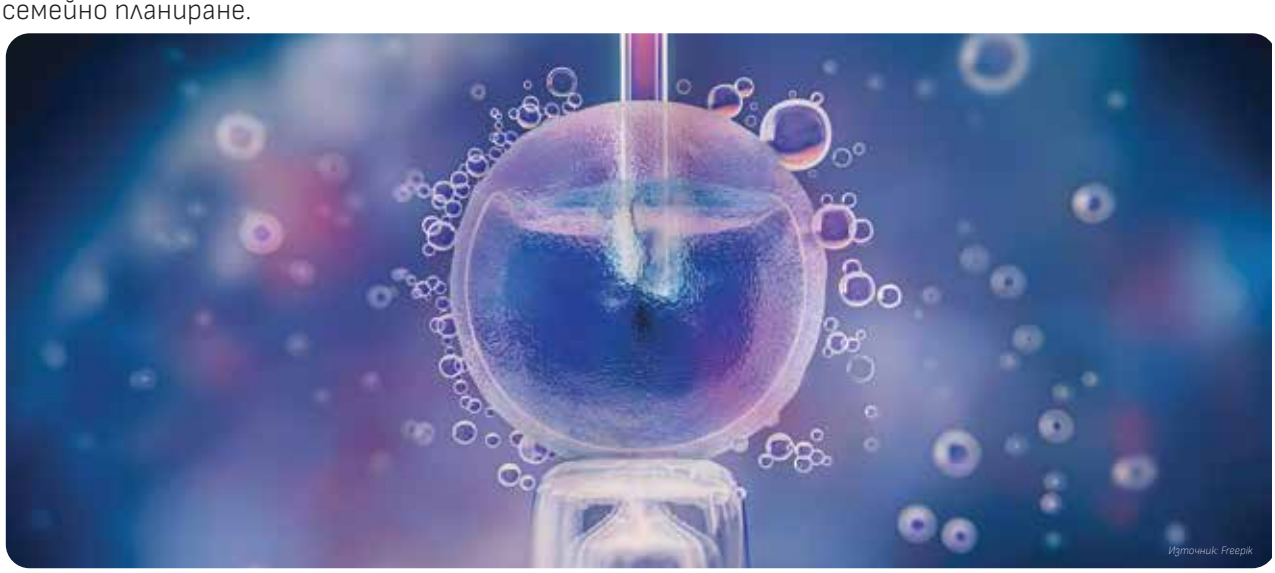
Кога се препоръчва извършване на предимплантационен генетичен скрининг?

Препоръчва се при двойки с напреднала репродуктивна възраст (обикновено над 35 години), при повтарящи се аборти, при носителство на балансирани транслокации, при анамнеза за генетични заболявания или многократни неуспешни IVF опити. Целта е да се изберат генетично нормални ембриони за трансфер.

Какви тестове се използват при определяне на най-подходящата дата за ембриотрансфер? Има ли персонализиран подход, който да подобри успеваемостта?

Да. Един от най-известните персонализирани тестове е ERA (Endometrial Receptivity Array), който определя т.нар. прозорец на имплантация. Така трансферът се синхронизира с оптималната рецептивност на ендометриума. Този тип тестове обикновено се препоръчват при наличие на повтарящи се имплантационни неуспехи, когато стандартният подход не е довел до резултат.

Освен това се правят хормонални профили за проследяване на ендометриалната подготовка, ултразвукови оценки на дебелината и структурата на лигавицата, както и при нужда микробиомни анализи за изключване на инфекции или дисбаланси, които могат да влошат имплантационния потенциал.



Източник: Freepik

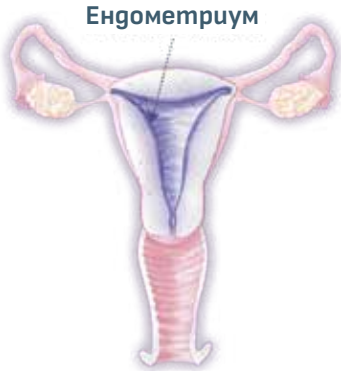
Персонализиран молекулярен подход за оптимизиране на женския фертилитет – ERA®, EMMA и ALICE (EndomeTRIO)

Автори: Мария Глушкова, дб; Натали Вълчева, бакалавър
август 2025 г.

В света на репродуктивната медицина успехът често зависи от фактори, "скрити под повърхността". За много пациенти с неуспешни **ембриотрансфери или повтарящи се спонтанни аборти**, стандартните изследвания и терапевтични подходи не винаги дават отговор. Благодарение на напредъка в молекулярната диагностика, вече можем да открием фактори във вътрематочната среда, които играят решаваща роля за имплантацията на ембриона и последващата успешна бременност.

Ендометриум и имплантационен прозорец

Една от основните причини за неуспешна бременност при жената е наличието на проблем с маточната лигавица. Вътрешността на матката е покрита със специален слой, наречен ендометриум, който всеки месец се подготвя за приемане и имплантиране на ембрион. Ако това не се случи настъпва менструация, при която се изхвърля натрупаната ендометриална лигавица.





Един от изключително важните фактори за имплантирането на ембриона в ендометриума е **ендометриалната рецептивност**. Ендометриумът е рецептивен (възприемчив), когато е готов за имплантиране на ембриона, което обикновено настъпва между 19-тия и 21-вия ден от менструалния цикъл (5-7 дни след овулацията). Този период на рецептивност се нарича **„имплантационен прозорец"**.

Преди няколко години водещата в областта на репродуктивната медицина испанска компания Igenomix патентова молекулярен тест за определяне на имплантационния прозорец на ендометриума (ERA®), който спомогна за подобряване на успеваемостта при забременяване.

ERA® (Endometrial Receptivity Analysis) е иновативен диагностичен метод за установяване на имплантационния прозорец на матката. Тестът определя профила на генна експресия на клетките от ендометриалната тъкан. Генната експресия представлява процесът, при който информацията, записана в даден ген, се превръща в активен протеин или РНК молекула. При ендометриума това означава, че специфични гени „се включват" или „изключват" в определен момент от менструалния цикъл, за да подготвят маточната лигавица за евентуална имплантация на ембрион. Определянето на имплатационни прозорец е необходимо, за да се направи оценка на молекулярно ниво дали ендометриумът (маточната лигавица) има възприемчив/рецептивен профил, тоест дали е готов за имплантиране на ембриона.

Изследванията показват, че при близо една трета от жените, подложени на *in vitro* оплождане, този прозорец може да бъде **изместен**. Това означава, че дори ако напълно здрав ембрион бъде трансфериран в грешен момент, имплантацията няма да бъде успешна.



Ендометриална биопсия | **РНК екстракция** | **NGS анализ** | **Резултат** | **Ембриотрансфер базиран на резултат**

За провеждане на изследването ERA® е необходим материал от ендометриална биопсия, на която следва да се направи анализ на експресията на специфични гени. Полученият резултат от теста дава информация дали ендометриумът е „рецептивен" към дадения момент.

Ако се установи състояние на „невъзприемчивост", това означава, че имплантационният прозорец на жената е изместен по-напред (**пре-рецептивен**) или по-назад (**пост-рецептивен**) в менструалния цикъл. При наличие на „изместване" могат да бъдат предприети действия за коригиране на имплантационния прозорец и да се пристъпи към прилагане на т.нар. **„персонализиран ембриотрансфер"**. Специфичен софтуер изчислява персонализираното оптимално време за трансфер и връщането на оплодените ембриони може да се извърши в тези дни от месечния цикъл, при които анализът е показал по-добри данни за възможна имплантация. Прилагайки предписанията спрямо резултатите от теста, още на следващия месец при трансфер в правилния момент може да се повиши шансът за успешно имплантиране и зачеване, особено при жени с предишни неуспешни трансфери.

В редки случаи при пост-рецептивен резултат може да се наложи тестът да бъде повторен и да се изиска повторна биопсична проба. Според базата данни на Igenomix при 73% от пациентките с неуспешни ембриотрансфери, се постига успешна имплантация след провеждане на ERA® анализ.

Как се извършва ERA®?

За да се вземе проба за анализ, се извършва биопсия на маточната лигавица. Въз основа на предварителни изследвания се определя ден, в който да се извърши манипулацията. С помощта на специален катетър се вземат клетки от ендометриума. Получената проба се съхранява и транспортира в специални условия до партньорската ни лаборатория.

Върху взетата проба се извършва секвениране от ново поколение (NGS). Анализира се експресията на 248 гена, на базата на което се определя ендометриалната рецептивност. Специално разработен софтуер анализира събраната информация и класифицира ендометриума като „рецептивен" или „нерецептивен".

Кога се прилага ERA®?

- Възраст на жената до 38 години (със собствени яйцеклетки);
- Стойности на FSH под 8mIU/mL;
- Нормален яйчников резерв и дебелина на маточната лигавица над 6 мм;
- Реципиенти на дарителски яйцеклетки с неуспешни опити при трансфери на добри ембриони;
- Извършени неуспешни опити с аспирирани над 6 зрели яйцеклетки;
- Над 3 неуспешни in vitro/ICSI цикъла, при които са върнати поне 2 ембриона с добро качество във всеки цикъл.

Задължителни показания за ERA®:

- Жени до 38 години, с поне три неуспешни ембриотрансфери на ембриони с добра морфологична характеристика;
- Жени над 38 години с поне два неуспешни ембриотрансфери на ембриони с добра морфологична характеристика.

Допълнителни показания за ERA®:
• Ембриотрансфер на размразени ембриони;
• Наличие на хидросалпингс при тубарен фактор на безплодие;
• Ендометриоза, свързана с безплодие;
• Вродени аномалии (uterus didelfus);
• Преди започване на лечение чрез *in vitro* процедура.

Значение на ендометриалната бактериална флора

Оптималният момент за имплантация не е единственият фактор, който е от значение. Здравата ендометриална флора също играе ключова роля за успешната имплантация. Това налага и необходимостта от **EMMA® (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis)**, тест който изследва бактериалната популация в маточната лигавица. Това е и тема, която все повече набира популярност сред специалистите по репродуктивно здраве.



EMMA® анализира присъствието и баланса на ключови бактериални щамове, особено от рода *Lactobacillus*. Присъствието на тези бактерии осигурява по-благоприятна среда за имплантация. Наличието на бактериални патогени създава враждебна среда за ембриона, дори при липса на клинични симптоми.

Резултатът от EMMA® включва препоръки за подходяща терапия, базирана на световните насоки, а при необходимост се препоръчва и пробиотично лечение. Това би довело до възстановяване на здравословната микробна среда на матката и успешното имплантиране на ембрион.

EMMA® включва и допълнителен анализ - **ALICE® за установяване на инфекциозен хроничен ендометрит (ХЕ)**. Хроничният ендометрит представлява персистиращо възпаление на ендометриалната лигавица, причинено от инфекция на маточната кухина, главно от бактериални патогени, които не могат да бъдат идентифицирани с помощта на конвенционални диагностични методи. Хроничният ендометрит често протича безсимптомно, но може да е причина за до 66% от случаите на повтаряща се неуспешна имплантация и за близо 30% от всички случаи на безплодие. ALICE® използва RealTime технология, която количествено оценява наличието на ДНК от бактериални патогени в ендометриума. Ако бъдат детектирани бактерии, в резултата се включва конкретна препоръка за антибиотично лечение.

Подобно на EMMA®, тестът ALICE® може да се извърши върху ендометриална биопсия след пет дни излагане на прогестерон при цикъл на хормон – заместителна терапия (ХЗТ) или между 15-25 ден от естествения цикъл. ALICE® помага при определянето на това кои патогенни бактерии присъстват в ендометриума и кои могат да бъдат причина за хронично възпаление.

Как се извършват EMMA и ALICE?

За да се вземе проба за гореизброените анализи, се извършва биопсия на маточната лигавица. Въз основа на предварителни изследвания се определя ден, в който да се извърши манипулацията. С помощта на специален катетър се вземат клетки от ендометриума. Получената

проба се съхранява и транспортира в специални условия до партньорската ни лаборатория.

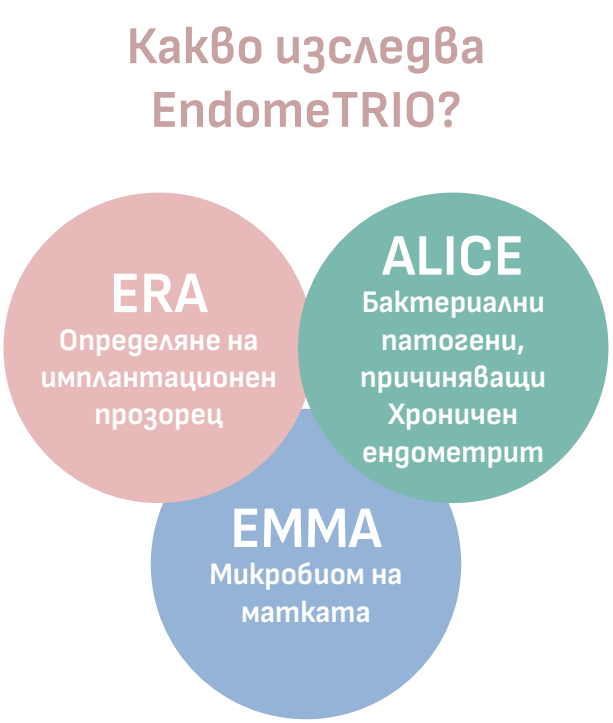
EMMA®/ALICE®: Биопсията трябва да бъде взета възможно най-близо до цикъла на ембриотрансфер, тъй като населяващите ендометриума бактерии могат да варират във времето и в отговор на различни фактори (хормонални промени, хигиенни навици, общи промени в здравето, полов акт и др.). Важно е да се уверите, че пациентката не е приемала стандартни антибиотици през трите месеца преди вземането на биопсията. Ако това не може да бъде избегнато, то трябва изрично да се посочи във формуляра за заявка. В някои случаи е възможно резултатът да не позволи поставянето на диагноза, което може да се случи, ако количеството ДНК в пробата не е достатъчно, няма достатъчно бактериална ДНК или защото пробата е била замърсена по време на вземането или транспортирането ѝ. Ако това се случи, ще е необходимо вземане на нова ендометриална биопсия.

Заключение

Днес знаем, че фертилитетът не зависи единствено от качеството на яйцеклетките или на ембрионите. Здравословната, рецептивна маточна среда е също толкова важна. Благодарение на тестовете ERA®, EMMA® и ALICE®, обединени общо под името **EndomeTRIO®**, факторите, които преди са били неизвестни както за специалистите, така и за пациентите, вече могат да бъдат определени, анализирани и лекувани.

EndomeTRIO (ERA®, EMMA и ALICE) изследва трите ключови аспекта, свързани със здравето на ендометриума — определяне на имплантационния прозорец и оптималното време за ембриотрансфер, микробиологичната среда на лигавицата на матката и наличието на скрити инфекции, които могат да попречат на имплантацията, без да причиняват видими симптоми. Комбинирането на трите изследвания подобрява диагностиката и предоставя персонализирани решения там, където преди е имало само предположения.

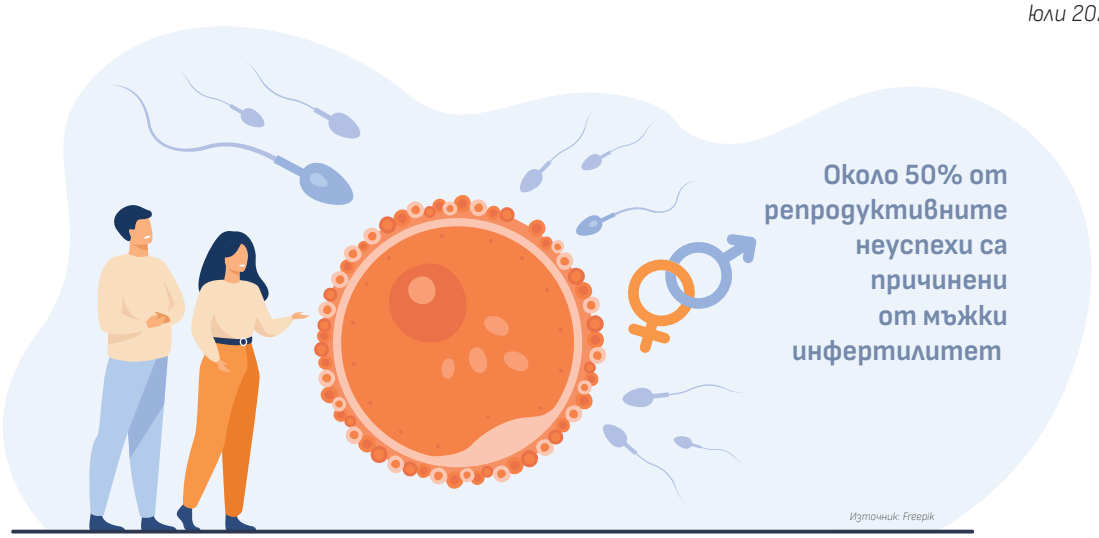
Лаборатория „Геника“ предлага изследването в колаборация с Испанския институт IVI Valencia. В случаите на необходимост от такъв тип тестове е важно всеки пациент да бъде консултиран от специалист акушер-гинеколог или специалист по репродуктивна медицина, за да получи необходимата информация и да разбере кой тест би бил подходящ за него - ERA®, EMMA®, ALICE® или EndomeTRIO®.



Източници:
1. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al.. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am J Obstet Gynecol. 2016 Dec;215(6):684-703.
2. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbialcultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am J Obstet Gynecol. 2018; 218(6): 602.e1-602.e16.
3. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. Microbiome. 2022 Jan 4;10(1):1. doi: 10.1186/s40168-021-01184-w.
4. Guía Mensa: "Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2022"; Autores: Mensa, J., Soriano, A., López-Suñé, E., Llinares, P.,Barberán, J. y Zboromyrska, Y.
5. Sanford guide: "The Sanford Guide Antimicrobial Therapy 2022"; Autores: Gilbert, D., Chambers, H., Eliopoulos, G., Saag, M. y Pavia, A.
6. https://www.igenomix.co.uk

Какво ни разкрива изследването на оплодителната способност при мъжа?

Автор: Весела Николова, дб
юли 2025 г.



Мъжкият инфертилитет, или неспособността на мъжа да създаде потомство, е глобален проблем с все по-нарастваща значимост. По-настоящем делът на мъжкия инфертилитет при безплодието на двойката е около 50%. Епидемиологичните данни сочат, че приблизително една от седем двойки се определя като инфертилна.

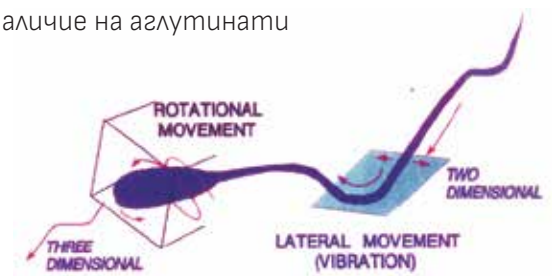
Нарушения, свързани със сперматозоидната функция са едни от най-честите причини за инфертилитет. Наистина, изследвайки критериите за оценка на семенната течност при мъжкия инфертилитет (сперматозоидна концентрация < 20 млн/мл - гранична стойност, при която започва да се говори за мъжки фактор) илюстрират, че **20% от 18 годишните младежи могат да бъдат определени като инфертилни**. Макар този критерий да е опростен, базирайки се само на сперматозоидната концентрация, той показва, че честотата на мъжкия инфертилитет е значително по-висока от тази на други социално значими заболявания, като диабета например. Нещо повече, това което е обезпокоително е тенденцията честотата на мъжкия инфертилитет да нараства. **Това прави андрологията - науката, изучаваща физиологията на мъжката полова система, една от най-перспективните дисциплини в съвременната медицина**.

Какво представлява спермалният анализ?

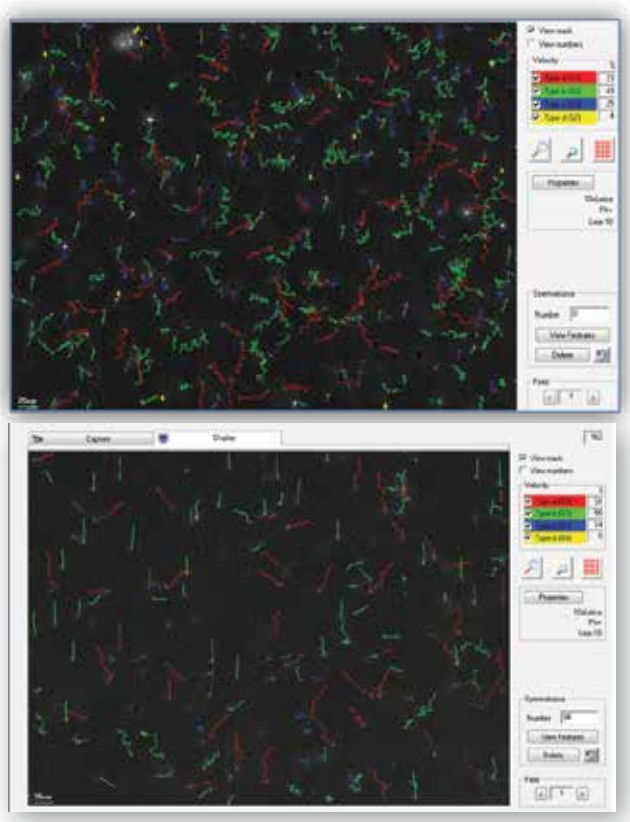
Спермалният анализ (спермограма) определя количеството и качеството на спермалната проба, дадена от пациента. Този анализ е една от първите ключови стъпки при изясняване на репродуктивните проблеми при двойката.

Изследването включва редица показатели като:

- обем;
- концентрация;
- общ брой;
- степен на подвижност;
- виталитет;
- морфология;
- тератозооспермичен индекс (TZI);
- наличие на левкоцити;
- клетки на сперматогенезата;
- наличие на аглутинати



Сперматозоидът е високоспециализирана клетка, която притежава структури, осигуряващи неговото придвижване, достигане до яйцеклетката и сливане с нейната мембрана. Поради тази причина е необходимо всеки параметър да бъде анализиран в детайли.



Сперматозоидна подвижност, определена чрез SCA® (Sperm Class Analyser). В червено – бързо прогресиращи сперматозоиди; в зелено – бавно прогресиращи сперматозоиди; в синьо – непрогресивно подвижни сперматозоиди; в жълто – неподвижни сперматозоиди.

Всеки показател има своята клинична интерпретация, но окончателната оценка се базира на крайния резултат, включващ всички показатели.

Изследването се извършва **след 3 до 7 дни полово въздържание (5±2) и въздържание от алкохол вечерта преди изследването**. Предпочита се спермалната проба да се отдели в предназначеното помещение в съответното здравно помещение/лаборатория, но при невъзможност или дискомфорт, може да бъде донесена от вкъщи след предварителни инструкции от специалиста, провеждащ изследването. Спермалният анализ се провежда периодично и за доказване на успешна вазектомия (липса на сперматозоиди в еякулата след прекъсване на семепроводите).

Спермалната проба е съвкупност от еякулаторната последователност на простатна течност, съдържаща сперматозоиди от епидидимиса и последващ секрет от семенните мехурчета. Сперматогенезата е процес, чрез който сперматозоиди се образуват в тестиса като преминават през четири стадии на съзряване до достигане на зрял сперматозоид с хаплоиден геном.

Съгласно критериите на Европейската Асоциация по Човешка Репродукция и Ембриология (ESHRE), спермалният анализ се извършва като се използват стандартизирани лабораторни методи, извършване на външен лабораторен контрол и периодичен вътрешен лабораторен контрол. Тази стандартизация е гаранция за глобална сравнимост и външен качествен контрол, а използваните методи – достатъчна представителна извадка, на базата която се оценява оплодителната способност при мъжа. Андрологичната лаборатория към ГМДЛ "Геника" разполага с необходимата апаратура, сертификати за акредитация, протоколи за прилагане на стандартизирани методи, високо специализиран и дългогодишно обучен персонал, и покрива всички изисквания и критерии за изследване на мъжкия фактор при безплодието при двойката.



При извършването и интерпретацията на резултатите от спермалния анализ, съобщените "нормални" стойности варират и понякога предизвикват объркване сред пациенти и специалисти в областта на репродуктивното здраве. С оглед намаляване на оплодителния потенциал на мъжа в световен мащаб, са разработени и въведени нови стандартизирани методи с голяма информативна стойност, както по отношение на мъжкия фактор, така и относно насоките на лечение на безплодието при двойката.

Каква е връзката между изследването на семенната течност и избора на метод за прилагане на асистирана репродукция?

На първо място, спермалният анализ касае функцията на репродуктивните органи и репродуктивното здраве на мъжа, което е част от общото му здраве. Много фертилитетни нарушения могат да бъдат идентифицирани чрез извършване на спермален анализ. **При съответни отклонения в резултата е необходимо да се проведат допълнителни изследвания, например репродуктивни хормони, микробиологично изследване, както и втори спермален анализ.** Необходима е консултация с андролог, ендокринолог, или друг специалист с цел, подобряване на резултатите при данни, насочващи ни към определена причина за намалената оплодителна способност.



На второ място, резултатът от спермалния анализ касае двойката, която желае да има дете и обикновено това е моментът, когато мъжът изследва оплодителната си способност. Когато в резултат от извършения спермален анализ не се установят отклонения и коментарът е „нормални стойности", съгласно критериите на ESHRE, следва вземане на решение спрямо двойката за избор на асистирана репродукция. Тенденцията на спермалната проба да се гледа като на материал за прилагане на in vitro процедура с цел решаването на репродуктивния проблем при двойката, веднага води до следващата дискусия: правилен ли е изборът на лечение на безплодието при двойката, така че да се достигне до положителна клинична бременност и раждане на здраво дете. Направено ли е максималното, така че фракцията от компетентни сперматозоиди да бъде надеждна? **От резултатите на спермалния анализ до голяма степен зависи решението дали да се избере IVF (*in vitro* фертилизация) или ICSI (интрацитоплазмено инжектиране на сперматозоид в яйцеклетка), но убедени ли сме че това е единствената алтернатива?**

По време на провеждане на курса за акредитация и включване в Европейската мрежа за външен лабораторен контрол, професор Lars Björndahl подчерта важността и отговорността на добрата лабораторна практика (Good Laboratory Practice - GLP), като сподели, че при отчитане на ниска успеваемост на АРТ (асистирани репродуктивни техники) в голяма част от случаите причината е недостатъчната и неточно извършена диагностика на мъжкия фактор преди избор на лечение, особено при прилагане на IVF или ICSI.

ДНК фрагментация – защо е важна?

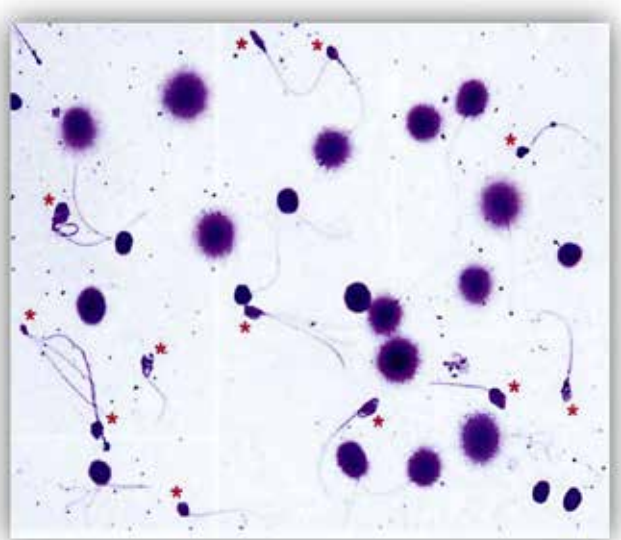
Целостта на бащиния геном е от първостепенно значение за успешното зачеване и нормалното протичане на бременността. Наличието на ДНК фрагментация и/или промени в нуклеотидите в ембриоталния геном, които произхождат от бащиния геном, но не могат да бъдат поправени от овоцита или ембриона след оплождането, са несъвместими с нормалното ембрионално и фетално развитие.

ДНК увреждането на сперматозоидите може да засегне както ядрената, така също и митохондриалната ДНК, и се причинява от шест главни механизми:

- апоптоза по време на сперматогенезата;
- прекъсване на ДНК веригата по време на ремоделирането на сперматозоидния хроматин на етапа спермиогенеза;
- посттестикуларна ДНК фрагментация, предизвикана главно от свободни радикали в мъжкия репродуктивен тракт;
- ДНК фрагментация, причинена от ендогенни ендонуклеази;
- ДНК увреждане, причинено от лъче- и/или химиотерапия;
- увреждане, предизвикано от токсични вещества на околната среда.

Най-съществен принос за ДНК фрагментацията има посттестикуларното увреждане по време на придвижването на сперматозои-

дите през епидидима. Затова и еякулираните сперматозоиди имат по-високи нива на ДНК фрагментация в сравнение с тези, взети директно от епидидима или тестиса.
Тъй като интрацелуларното pH на овоцита е около 7.0, податливостта към ДНК фрагментацията би била от малко или никакво последствие за образуването на пронуклеуси или ембрионално развитие. Нещо повече, този тип ДНК увреждане е лесно възстановимо от яйцеклетката.
Оплождащият сперматозоид със значително увредена ДНК тежко би нарушил потенциала на развитие на ембриона, тъй като този тип увреждане е необратим. Следователно, тестовете които определят **истинското** ДНК увреждане ще имат по-точна прогностична стойност за бременност. Освен това, тъй като над 90% от ДНК се състои от некодиращи участъци или интрони, вероятността за увреждане на ДНК, засягащи протеин-кодиращи региони (екзони) е много малка и следователно сперматозоидите, преносители на някаква ДНК фрагментация могат да доведат до жизнени бременности.



ДНК фрагментация на сперматозоиди при пациент с варикоцеле (директен визуален автоматичен анализ със SCA® - маркираните със звездичка сперматозоиди са с ДНК фрагментация). Най-висока степен на сперматозоидна ДНК фрагментация се отчита при варикоцеле. Методът се утвърди от ESHRE при случаи на спонтанни аборти, неуспешни in vitro опити, както и при неясни причини за инфертилитет.

Прогностичната стойност на **GoldCytoSperm** теста на проф. Фернандес остава най-значим и за повечето налични клинични данни, настоящите индикации за ДНК фрагментация са получени чрез това изследване.
Ниският ДНК фрагментационен индекс (за гранична стойност се приема 30%), има прогностично значение както за постигнатата in vivo (по естествен начин) бременност, така и за постигнатата чрез IUI (интраутеринна инсеминация). При значителен процент от мъжете с varicocele (разширение на тестикуларните вени), се наблюдава повишен ДНК фрагментационен индекс, който намалява значително след оперативна намеса в повече от 65% от случаите.

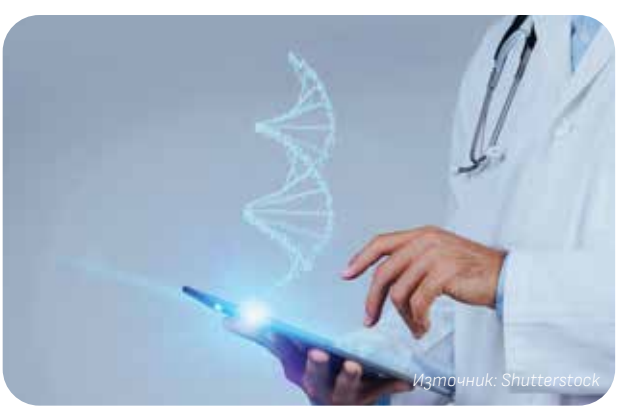
Главните индикации за провеждане на тестове за ДНК фрагментация са:
• Идиопатичен инфертилитет;
• Повтарящи се неуспехи за постигане на бременност при IVF без очевидна причина;
• Спонтанни аборти;
• Предшестваща химио- / лъчетерапия;
• Прекарано наскоро фебрилно състояние с високи температурни нива;
• Клинично доказано Varicocele (степен II и III);
Освен основните изследвания на семенната течност има и други тестове, които могат да бъдат проведени, или т.нар. разширен спермален анализ, позволяващ по-детайлна оценка на функционалните аспекти на спермалната проба:
• тест за ДНК фрагментация (описан по-горе)
• тест за оксидативен стрес
• антиспермоантитела (IgA и IgG тест).

Какво трябва да знае съвременният мъж по отношение на мъжкото репродуктивно здраве?
Мъжът в репродуктивна възраст, фокусиран върху кариерата, не трябва да пренебрегва негативното влияние на стреса, заседналия начин на живот, липсата на сън и вредните навици (тютюнопушене и алкохол). Съвременният мъж трябва да поддържа баланс между работа, почивка и спорт, за да осигури добро физическо, психично и репродуктивно здраве в забързаното ежедневие.

Витамини, генетични варианти и бременност

Автор: Гл. ас. Таня Кадийска, дб, ръководител сектор „Нутригенетика“
септември 2025 г.

Бременността е уникален физиологичен процес, при който хранителните нужди на жената значително се увеличават. Развитието на плода, изграждането на плацентата и промените в организма на майката изискват оптимално снабдяване с витамини и минерали. Тези микронутриенти участват в ключови метаболитни пътища, свързани със синтеза на ДНК и белтъци, клетъчното делене, енергийната продукция и антиоксидантната защита. През последните години стана ясно, че генетичните варианти – полиморфизми в гени, отговорни за метаболизма и транспорта на витамини – могат съществено да променят ефективността на тези процеси. Това означава, че класическите хранителни препоръки невинаги са достатъчни за всички жени, а индивидуалният генетичен профил може да изисква персонализирана суплементация.


Източник: Shutterstock

Фолат и витамин B12 – ключови витамини в метиониновия цикъл

Фолатът (витамин B9) и витамин B12 играят централна роля в т.нар. метионинов цикъл – биохимичен път, който осигурява метилови групи за синтеза на ДНК и за метилиране на биомолекули. Дефицитът на тези витамини по време на бременност е свързан с дефекти на невралната тръба, сърдечно-съдови малформации, преeклампсия и спонтанни аборти. Затова Световната Здравна Организация (СЗО) препоръчва профилактичен прием на фолиева киселина още преди зачеването.

Въпреки това, усвояването и метаболизмът на фолата и витамин B12 са силно повлияни от генетични фактори. Един от най-значимите е MTHFR (метилентетрахидрофолат редуктаза). Този ензим превръща 5,10-метилентетрахидрофолат в 5-метилтетрахидрофолат – активната форма, която участва в реметилирането на хомоцистеин до метионин. Полиморфизмите C677T и A1298C в *MTHFR* гена водят до понижена ензимна активност, по-високи нива на хомоцистеин и по-ниска ефективност на стандартната суплементация с фолиева киселина. При жени с такива варианти приемът на активни форми като L-метилфолат е по-ефективен.

Ключов за този процес е и генът *MTR*, който кодира метионин синтаза. Този ензим използва витамин B12 като кофактор за реметилиране на хомоцистеина. Варианти в *MTR* гена се свързват с по-високи нива на хомоцистеин и с увеличен риск от неблагоприятен изход на бременността. За правилната функция на MTR е необходима редуктазата, кодирана от *MTRR*. Полиморфизмът A66G в този ген затруднява регенерирането на витамин B12 в активната му форма, което допълнително повишава риска от дефекти на невралната тръба и други усложнения. При наличие на такива генетични особености суплементацията с метилкобаламин и метилфолат е особено препоръчителна.

Важна роля играе и COMT (катехол-O-метилтрансфераза), ензим, който катализира метилирането на катехоламини като допамин и адреналин, използвайки като донор на метилови групи S-аденозилметионин (SAMe). Полиморфизмът Val158Met води до намалена активност на COMT и промени в динамиката на метилирането. При бременни жени с едновременно наличие на *MTHFR* и *COMT* варианти балансът на метиловите групи е особено уязвим и това налага повишено внимание при подбора на витамини и хранителни добавки.

Към тези фактори се добавя и *FUT2* – ген, който кодира ензим, определящ секреторния статус на кръвногруповите антигени в лига-

виците. Полиморфизмът G428A води до понижено усвояване на витамина в червата и съответно серумните нива на витамин B12 са по-ниски. По време на бременност, носителките на неблагоприятния генотип са по-предразположени към дефицит на витамин B12 независимо от хранителния прием.

Освен това, *TCN2* гена, който кодира транспортния белтък транскобаламин II, също има значима роля. Вариантът 776C>G е свързан с по-ограничен транспорт на витамин B12 до клетките. Така дори при нормални серумни нива може да има клетъчен дефицит, което подчертава нуждата от по-детайлно проследяване на активните форми на витамина.

В обобщение, метаболизмът на фолата и витамин B12 е под силно генетично влияние. Полиморфизми в *MTHFR, MTR, MTRR, COMT, FUT2* и *TCN2* могат да доведат до функционален дефицит и повишени нива на хомоцистеин, които са рисков фактор за усложнения на бременността. Персонализираната суплементация с активни форми на фолат и B12 е особено важна за жени с такива генетични особености.

Витамин D и генетични фактори

Витамин D е друг критичен фактор, тъй като участва в регулацията на калциево-фосфорния баланс, костното развитие на плода и имунната функция на майката. Недостигът на витамин D е асоцииран с преeклампсия, гестационен диабет и ниско тегло при раждане. Генетичните варианти във *VDR* (рецептор на витамин D), включително FokI, BsmI и TaqI, могат да намалят чувствителността на клетките към активната форма на витамина – калцитриол. Освен това GC (витамин D-свързващ протеин) влияе върху транспорта и биодостъпността на витамин D. Жени с неблагоприятни варианти на тези гени могат да имат по-високи нужди от витамин D, което налага проследяване на серумните нива и индивидуализирана суплементация.


Източник: Shutterstock

Витамин A и варианти в гена за BCMO1

Витамин A е необходим за зрението, имунната система и клетъчната диференциация. Дефицитът му е свързан с повишен риск от инфекции и нарушено развитие на плода, докато излишъкът може да има тератогенен ефект. Вариантите в *BCMO1* гена, кодиращ ензима, който превръща бета-каротин във витамин A, намаляват ефективността на този процес. Варианти като R267S и A379V са свързани с по-ниска конверсия на каротиноиди в ретинол. При жени, които се хранят основно с растителни източници и ограничават животинските продукти, този генетичен фактор увеличава риска от латентен дефицит на витамин A.

Антиоксидантни витамини – C и E

По време на бременност организмът е подложен на засилен оксидативен стрес. Витамин C е важен антиоксидант, който участва в синтеза на колаген и подпомага имунната система. Витамин E защитава липидните мембрани от пероксидация и играе роля в поддържането на здрава плацента. Генетични варианти в *TTPA*, отговорен за транспорта на витамин E, както и в гените, кодиращи антиоксидантните ензими SOD и GPX, могат да доведат до индивидуални различия в антиоксидантния капацитет и нуждите от тези витамини.

Заключение

Връзката между витамини, генетични варианти и бременност е пример за сложното взаимодействие между хранене и наследственост. Докато стандартните препоръки

за витаминен прием остават важни за широката популация, индивидуалните генетични особености могат да наложат персонализиран подход. Най-съществени са влиянията върху метаболизма на фолата и витамин B12, където гени като *MTHFR, MTR, MTRR, COMT, FUT2* и *TCN2* определят ефективността на ключови биохимични процеси. Важни са също и вариантите във *VDR* и *GC*, които влияят на витамин D, *BCMO1*, който определя усвояването на витамин A, и *TTPA*, който засяга транспорта на витамин E.

Персонализираната нутригенетика има потенциала да подобри здравето на майката и плода чрез целенасочени препоръки за суплементация. Прилагането на генетични тестове в грижата за бременните жени може да позволи по-точно консултиране за хранителния режим на бъдещата майка, да намали риска от усложнения и да подпомогне оптималното развитие на новия живот.

От 2022г. Генетична и Медико-диагностична лаборатория „Геника" ООД е притежател на патент за изобретение в областта на генетиката № 67413 B1 за: „Метод за генетично определяне на предразположения към витаминни дефицити и намалена детоксикация".
С този патент лаборатория „Геника" затвърждава своята водеща роля в областта на персонализираната медицина.



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО
на Република България

ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ
Рег. № 67413 B1

Заявка № 112209
Дата на заявяване: 08/02/2016
Приоритет:
Срок на действие: 08/02/2036
Публ. за заявката: 31/08/2017
Публ. за издаване: 31/01/2022
Наименование: МЕТОД ЗА ГЕНЕТИЧНО ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНИЯ КЪМ ВИТАМИННИ ДЕФИЦИТИ И НАМАЛЕНА ДЕТОКСИКАЦИЯ

Притежател/и:
"Генетична и Медико-диагностична лаборатория Геника" ООД,
жк "Младост 1", бл. 101, вх. Е, ет. 4, ап. 96, 1797 София [BG]
Изобретател/и:
Мария Цанева Глушкова
Таня Кирилова Кадийска

Vladia Borislavova Borissova
Digitally signed by Vladia Borislavova Borissova
Date: 2022.02.25 15:15:28 +02:00
ПРОФ. Д-Р ВЛАДЯ БОРИСОВА
ПРЕДСЕДАТЕЛ

Истории, които вдъхновяват

В новата ни рубрика даваме гласност на лични истории, изпълнени с надежда и смелост. **Истории, които вдъхновяват** са разкази на хора, споделящи своя опит, за да подкрепят тези, които се срещат с подобни изпитания.

Репродукция и планиране на семейство при наследствен колоректален карцином

Когато диагнозата срещне мечтата за семейство: репродукция при Линч синдром

Подготви интервюто: Емилия Николова, дб
август 2025 г.

Тя е на 26 г., той – на 29 г. Млада двойка с мечти за семейство, чиито живот се преобръща с диагнозата синдром на Линч или наследствен колоректален карцином. В откровен разговор ще споделим с вас техните страхове и надежди, както и решенията, които са взели, за да продължат напред и да дарят живот на не едно, а на две здрави деца. Станете част от тяхната история и извървете пътя им – от диагнозата до трудните решения около бременността.



Разкажете ни повече за вас?

Аз (И. на 34 г.) и Я. (на 37 г.), се запознахме през далечната 2005 г. в популярния тогава чат mIRC. През 2011 г. възобновихме комуникацията си и бързо разбрахме, че този път искаме да продължим живота си заедно. Оженихме се през 2013 г. и като всяка двойка бяхме заети основно с работа, пътешествия и приятели.

Знаехме, че мъжът ми има семейна история, свързана с диагнозата рак на дебело черво – баща му е починал от това заболяване на около 55 г., както и дядо му по бащина линия. Затова си бяхме обещали, че когато Я. стане на 30 г., ще отиде на първата си профилактична колоноскопия, за всеки случай.

Съдбата обаче ни изпревари и през 2017 г., когато Я. беше на 29 г., съвсем случайно разбрахме, че той е с рак на дебелото черво в трети стадий, с разпространение и в лимфните възли, но без абсолютно никакви симптоми.

При получаване на диагнозата, веднага решихме да направим генетични изследвания, които доказаха, че той е носител на мутация в MLH1 гена, иначе казано – Линч синдром.

Диагнозата му наложи лечение чрез операция и химиотерапия, продължила 6 месеца. **В този труден момент, още преди да започне химиотерапията, аз знаех, че искам да видя любимия си човек да бъде баща и животът няма да ни чака да станем „готови“.**

Така две години след края на лечението се роди първият ни син, а още две години по-късно – и вторият. За щастие, днес, 8 години след поставяне на диагнозата, все още всичко е наред с него и Я. е добре.

Бихте ли разказали повече подробности за синдрома на Линч (Lynch)?

Когато толкова млад човек получи диагноза рак на дебелото черво, при това с подобна семейна история, най-логичната стъпка беше да потърсим причината и да направим генетичен

тест. Едновременно с него изследвахме и туморния материал за микросателитна нестабилност. След получаване на положителния резултат и знаейки точната мутация – братът на Я. също си пусна тест, само за конкретната мутация. Той също е носител на мутацията.

За нас тази информация беше ценна най-вече, за да можем да сформираме план за адекватен скрининг. Защото при хора с Линч синдром стандартната препоръка за първа колоноскопия на 45 г. и след това на всеки 5-10 години, е крайно недостатъчна.

Линч синдром е много подценявано заболяване, имайки предвид, че се среща доста често – засяга около 1 на 279 души. Другото му име е Наследствен (или фамилен) неполипозен колоректален карцином.

Заболяването не се ограничава само до рак на дебелото черво на ранна възраст (под 55 г.), тъй като при представители от женски пол се свързва с рак на репродуктивните органи – матка или яйчници. Затова в проследяването на Линч синдром трябва да бъдат ангажирани не само гастроентеролози, но и гинеколози.

Характерни са и повтарящи се онкологични диагнози, защото в основата си Линч синдром възниква вследствие мутации в гените, които отговарят за поправката на ДНК. Когато тези гени не функционират, поради мутации в тях, грешките, които нормално се отстраняват при деленето на клетките и копирането на ДНК, остават некоригирани. Така при хора с Линч синдром – тези мутации (които се появяват при всички нас) остават незабелязани от организма, натрупват се и, следователно, могат да доведат до развитието на онкологично състояние.

Също така, Линч синдром е събирателно за мутации в няколко гени – MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 и EPCAM. Всеки ген, а и всяка конкретна мутация, се свързват с различни локации на проява – най-често дебелото черво, при жените и на репродуктивните органи, но също така, макар и с по-ниска честота, и на стомах, уринарен тракт, кожа и т.н.



Източник: Личен архив

Проявите на Линч синдром могат да се различават при всяко семейство, затова семейната история е изключително важна за определяне на дългосрочните скринингови прегледи.
Заболяването се унаследява автозомно-доминантно - т.е. ако единият родител е носител на мутацията, всяко дете има 50% риск да я унаследи.

Промениха ли се плановете ви за репродукция? Обсъждахте ли възможността за предимплантационно генетично тестване (PGT), за да избегнете предаването на мутацията?
Определено знанието за носителството на мутация, причиняваща Линч синдром при Я. повлия драстично не на въпроса ***дали*** да имаме деца, а на това ***как*** да ги имаме. Обмисляхме и PGT, но решихме, че за нас по-подходящият вариант беше, по възможност, да заченем нормално, а в последствие, за да проверим бъдещото бебе за носителство на фамилната мутация, да направим хорионбиопсия по време на първата ми бременност, а при втората - изследвахме бебето след раждането.

Какви генетични тестове и консултации проведохте по време на бременността или след раждането на първото и второто дете?
С първата ми бременност решихме да направим хорионбиопсия. По време на това изследване с тънка игла се взема материал от хорионните въси, когато бременността е на около 12 седмици. Взетият материал се изследва за конкретната мутация и се дава становище дали плодът е носител на фамилната мутация.
Ден преди да научим резултата за първото си дете, ние вече знаехме, че какъвто и да е той, искаме да задържим бебето. А информацията дали е носител на бащината му мутация би ни послужила като най-важното оръжие срещу рання проява на онкологични диагнози.
За щастие резултатът беше негативен.
Това преживяване обаче ни вдъхна увереност, че ние знаем нашето решение - дори детето да е носител на Линч синдром ще се справим с това чрез рутинни прегледи, **съгласно световните препоръки, а именно от 18-годишна възраст**. Така че с втората бременност изследвахме детето чак след раждането. Резултатът и за второто ни дете беше негативен.

Откъде търсихте и получавахте информация за заболяването, генетичните тестове и планирането на бременностите?
За съжаление в България не е много разпространено рутинното изследване на роднини при съмнение за Линч синдром, така че голяма част от информацията намерихме самостоятелно. Има много добри специалисти в България, които имат желание и квалификация да помогнат, но просто е трудно за човек, който не може да се ориентира в материята.
С генетичното изследване на Я., компанията, която го извърши, ни организира консултация с проф. Савов от Националната генетична лаборатория в „Майчин дом".
За изследването на брат му вече знаехме, че и лаборатория „Геника" предлагат нужните изследвания, така че направихме теста там.
За проследяване и колоноскопия всяка година съпругът ми ходи в болница „Токуда". Там има прекрасен екип от гастроентеролози, които са запознати със световните препоръки за хора с Линч синдром и тяхната предразположеност към онкологични заболявания.


Източник: Личен архив

При първата ми бременност направихме хорионбиопсията в болница „Надежда“. Там също имат чудесен екип от генетици, като след процедурата взетият материал се изпрати за изследване в „Майчин дом“.
При второто ни дете отново използвахме услугите на лаборатория „Геника“, тъй като изследването беше извършено от кръвна проба.
Консултациите с генетици и в „Майчин дом“, и в болница „Надежда“, и в лаборатория „Геника“, ни дадоха безкрайно полезна информация и увереност, че вземаме правилните решения за нашето семейство.

Какви трудности срещнахте и как се справихте? Какво бихте посъветвали други семейства, на които им предстоят тези стъпки?

Може да се каже, че трудностите дойдоха от шока след като ни съобщиха диагнозата и неизвестността покрай нея. Все още липсва достатъчно информация в обществото на тема генетични мутации, а **ракът за много хора звучи като смъртна присъда. Това от много години вече не е така, но първоначалният шок наистина е сериозен.**
Колкото до Линч синдром - помня първия път, когато съвсем случайно прочетох за него, още преди диагнозата на Я. По това време дори не ми е минавала мисълта, че това може да е част от живота ни. В никакъв случай не е лесно, и определено смятам, че има много какво да се желае за **психологическата подкрепа на семейства с такива диагнози. Няма установена общност и получавайки резултат „Линч синдром“ се чувстваш сам. А не е така, среща се достатъчно често, но се доказва и диагностицира твърде рядко.**
Ние за 8 години сме срещнали само още един човек с доказан Линч синдром, освен Я. и брат му. Липсва информация и това поражда силна тревожност от неизвестното.
Но днес, години след това, нашето семейство знае, че информацията е сила, без която можеше нещата да се развият по много по-различен начин. Имайки информацията - всеки от нас би могъл да вземе правилното решение за себе си, и с нужния скрининг да се избегнат сложни и тежки лечения.

Как новата информация повлия на отношението ви към редовните скринингови и превенцията?

Информацията за генетичната мутация на Я. беше безценна за менажирането на неговата медицинска грижа. Конкретно при пациенти с Линч синдром - колоноскопия трябва да се провежда на всяка година, за да се избегнат така наречения интервален рак (тумор, който може да се развие само за 1–2 години след „чиста“ колоноскопия). Също така самата колоноскопия трябва да бъде по-задълбочена и обстойна, а при преценка на специалистите - да се използва специална боя за оцветяване на плоски полипи, които са по-типични при Линч синдром, но се забелязват по-трудно.
От друга страна, Я. приема превантивно, по препоръка на гастроентеролог, ниски дози аспирин всеки ден от години. Има клинични проучвания, които са доказали ползата от употребата на ниска доза аспирин за превенция на рецидиви (а и новообразувания) при хора с Линч синдром. Последното такова проучване публикува резултатите си буквално преди месеци, така че активно се работи в тази сфера [1].
Доколкото съм запозната, имунотерапията се тества в клинични проучвания все по-често като първа линия на лечение за микросателитно нестабилни тумори (Линч синдром са изключително често такива), заради високия си шанс за успех и ниска токсичност.
Също така в момента се тестват няколко различни вида ваксини, за които има надежда да намалят драстично онкологичните прояви при хора с Линч синдром.
Нещо, което бих искала да кажа на всеки, който има съмнения за подобна диагноза в своето семейство - информацията е сила! Не сте сами. В България има подготвени специалисти, които да се справят с менажирането на дългосрочната Ви грижа. **Изследвайте се, споделяйте на родините си, за да могат и те да вземат правилното решение за себе си и семейството си!**

Източници:
1. https://www.capp3.org/about.aspx



Източник: FreePik

В **следващия брой** на **„Genica Magazine“** ще продължим своето пътешествие този път в **посока към новите подходи за терапия и превенция.**
Ще разгледаме ролята на **генетичната диагностика като първа стъпка към персонализираната грижа** и ще говорим за силата на **съвременната медицина да коригира причината, а не само симптомите**.
Ще открием **как ранната диагностика може да промени не само лечението, но и начина, по който мислим и създаваме по-здраво бъдеще**.

Ако желаете да споделите своята история, за да достигне до повече пациенти и специалисти, моля, пишете ни на **magazine@genica.bg**

Можете да разгледате списанието и онлайн като сканирате кода

Главен редактор: Емилия Николова, дб
Редактори: Силвия Андонова, дб; Анастасия Орманджиева, дб
Графичен дизайн и предпечатна подготовка: Божидар Георгиев и Лиляна Петкова
Визуално съдържание и илюстрации: Емилия Николова, дб; Силвия Андонова, дб; Анастасия Орманджиева, дб; Божидар Георгиев и Лиляна Петкова
Печат: Unico advertising
Контакти: magazine@genica.bg

GENICA
PART OF
GENOME CENTER BULGARIA

Основана през 2006 г., **лаборатория „Геника"** предлага най-пълния набор от съвременни изследвания и най-модерни технологии за цялостна грижа за пациента: от генетични предразположения, ранна диагностика на заболявания и инфекции, профилактика и проследяване на лечение до ДНК програми, свързани с хранителен режим, спорт, детокс, грижа за кожата, памет и концентрация.

ЧАСТ ОТ ИЗСЛЕДВАНИЯТА НИ, НАСОЧЕНИ КЪМ РЕПРОДУКТИВНОТО ЗДРАВЕ И СЕМЕЙНОТО ПЛАНИРАНЕ

Хромозомен анализ
Венозна кръв с антикоагулант хепарин
20 работни дни
търсене на бройни и големи структурни хромозомни аномалии

Fertility test ЗА НЕЯ/ ЗА НЕГО
Менструална тъкан/ Еякулат
10 работни дни
инфекции, причиняващи инфертилитет

Скрининг за носителство (Carrier screening)
Венозна кръв с антикоагулант EDTA
25 работни дни
носителство на генетични варианти, свързани с генетични болести

Определяне на съвместимост на *KIR* гени и *KIR* лиганди при партньори
Венозна кръв с антикоагулант EDTA
10 работни дни
генотипиране на *KIR* гени при жената и *KIR* лиганди при мъжа

HPV генотипиране
Цервикален секрет/ Биопсичен материал/ Натривка
5 работни дни
изолиране и намножаване на ДНК фрагменти от HPV вируса

EndomeTRIO (ERA + EMMA + ALICE)
Ендометриална биопсия
20 работни дни
ендометриална възприемчивост, микробиом и количествено определяне на патогени свързани с хроничен ендометрит

Вродени тромбофилии
Венозна кръв с антикоагулант EDTA
10 работни дни
предразположение към повишено кръвосъсирване и хипофибринолиза

Спермален анализ
Еякулат
1 работен ден
по ESHRE-NAFA

Микроделеции върху У-хромозомата
Венозна кръв с антикоагулант EDTA
5 работни дни
имащи отношение към нарушения в сперматогенезата



За повече информация и други тестове, които предлагаме, посетете нашия сайт: www.genica.bg